COMPUESTOS DE HETEROARILO ÚTILES COMO INHIBIDORES DE ENZIMA ACTIVADORA DE SUMO

INTRODUCCIÓN

La presente solicitud reivindica el beneficio de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N.° 62/019,756 presentada el 1 de julio de 2014 y la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos N.° 62/185,678 presentada el 28 de junio de 2016, las cuales se incorporan por referencia en su totalidad.

El SUMO (small ubiquitin-like modifier, modificador pequeño similar a ubiquitina) es un miembro de la familia de las Ubl (ubiquitin-like protein, proteínas similares a ubiquitina) que está covalentemente conjugado a proteínas celulares de un una manera similar a la Ub-conjugación (Kerscher, O., Felberbaum, R., and Hochstrasser, M. 2006. Modification of proteins by ubiquitin and ubiquitin-like proteins. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 22:159-80). Las células de mf expresan tres isoformas principales: SUMO1, SUMO2 y SUMO3. SUMO2 y SUMO3 comparten una homología de aproximadamente un 95% de secuencia de aminoácidos pero tienen una homología de aproximadamente un 45% de homología de secuencias con SUMO1

(Kamitani, T., Kito, K., Nguyen, H. P., Fukuda-Kamitani, T., and Yeh, E. T. 1998. Characterization of a second member of the sentrin family of ubiquitin-like proteins. *J Biol Chem*. 273(18):11349-53). Las proteínas SUMO pueden ser conjugadas a unos residuos de lisina simple (monosumoilación) o a una segunda proteína SUMO que ya está conjugada a una proteína formándose una cadena de SUMO (polisumoilación). Solamente SUMO2/3 pueden formar tales cadenas por cuanto poseen sitios de modificación de SUMO internos de consenso (Tatham, M. H., Jaffray, E., Vaughan, O. A., Desterro, J. M., Botting, C. H., Naismith, J. H., Hay, R. T. 2001. Las cadenas poliméricas de SUMO-2 y SUMO-3 están conjugadas a sustratos de proteína por SAE1/SAE2 y Ubc9. *J Biol Chem*. 276(38):35368-74). Una isoforma adicional, SUMO4, se encuentra en las células de riñón, nódulos linfáticos y de bazo, pero no se sabe si el SUMO4 puede ser conjugado a proteínas celulares.

SUMO1, SUMO2 y SUMO3 son activados de una manera dependiente de ATP por las enzimas activadoras de SUMO (SAE). SAE es un heterodímero que consiste en SAE1 (subunidad 1 de enzima activadora de SUMO) y SAE2 (UBA2). SAE, lo mismo que otras enzimas activadas E1, utiliza el ATP para adenilar el residuo glicina C-terminal de SUMO. En una segunda etapa, se forma seguidamente un intermedio tioéster entre la glicina C-

terminal de SUMO y un residuo cisteína en SAE2. Seguidamente, el SUMO es transferido desde el E1 al residuo cisteína de la enzima conjugadora de SUMO (E2), UBC9. A diferencia de la vía Ub que contiene muchas enzimas E2, el Ubc9 es actualmente la única enzima conjugadora conocida para SUMO y funciona con SUMO1, SUMO2 y SUMO3. Las proteínas SUMO son seguidamente conjugadas a la proteína objetivo, sea directamente o en conjunción con una E3 ligasa, por intermedio de la formación de un enlace isopéptido con el aminogrupo ypsilón de una cadena lateral de lisina sobre una proteína objetivo. Se han identificado varias SUMO E3 ligasas, inclusive proteínas PIAS (protein inhibitor of activated signal transducer and activator of transcription protein, inhibidor proteico de transductor de señales activado y activador de proteína de transcripción) y la proteína 2 que se liga a Ran (RanBP2), y policomb 2 (Pc2), (Johnson, E. S., and Gupta, A. A. 2001. An E3-like factor that promotes SUMO conjugation to the yeast septins. *Cell*. 106(6):735-44; Pichler, A., Gast, A., Seeler, J. S., Dejean, A.; Melchior, F. 2002. The nucleoporin RanBP2 has SUMO1 E3 ligase activity. *Cell*. 108(1):109-20; Kagey, M. H., Melhuish, T. A., and Wotton, D. 2003. The polycomb protein Pc2 is a SUMO E3. *Cell*. 113(1):127-37). Una vez fijado a objetivos celulares, el SUMO modula la función, localización subcelular, formación de complejos y/o la

estabilidad de proteínas de sustrato (Müller, S., Hoege, C., Pyrowolakis, G., and Jentsch, S. 2001. SUMO, ubiquitin's mysterious cousin. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2(3):202-10). La conjugación de SUMO es reversible por intermedio de la acción de enzimas desumoílantes denominadas SENP (Hay, R. T. 2007. SUMO-specific proteases: a twist in the tail. *Trends Cell Biol*. 17(8):370-6) y las enzimas SUMO pueden seguidamente participar en ciclos de conjugación adicionales.

La conjugación de SUMO iniciada por SAE desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares, que incluyen la regulación del ciclo de las células, la regulación transcripcional, el apuntamiento a proteínas celulares, el mantenimiento de la integridad del genoma, la segregación de cromosomas, y la estabilidad de las proteínas (Hay, R. T. 2005. SUMO: a history of modification. *Mol Cell*. 18(1):1-12; Gill, G. 2004. SUMO and ubiquitin in the nucleus: different functions, similar mechanisms? *Genes Dev*. 18(17):2046-59). Por ejemplo, la conjugación de SUMO ocasiona cambios en la localización subcelular de RanGAP1 por el hecho de apuntarlo al complejo de poros nucleares (Mahajan, R., Delphin, C., Guan, T., Gerace, L., and Melchior, F. 1997. A small ubiquitin-related polypeptide involved in targeting RanGAP1 to nuclear pore complex protein RanBP2. *Cell*.

88(1):97-1070). La sumoilación contrarresta la ubiquitinación y por lo tanto bloquea la degradación de IκB, con lo que regula negativamente la activación de NF-κB (Desterro, J. M., Rodriguez, M. S., Hay, R. T. 1998. SUMO-1 modification of IkappaBalpha inhibits NF-kappaB activation. *Mol Cell*. 2(2):233-9). Se ha informado que la sumoilación desempeña un rol importante en la transcripción por el hecho de presentar efectos tanto represivos como estimuladores. Muchos de los nodos transcripcionales que son modulados desempeñan roles importantes en el cáncer. Por ejemplo, la sumoilación estimula las actividades transicionales de factores de transcripción tales como p53 y HSF2 (Rodriguez, M. S., Desterro, J. M., Lain, S., Midgley, C. A., Lane, D. P., and Hay, R. T. 1999. SUMO-1 modification activates the transcriptional response of p53. *EMBO J.* 18(22):6455-61; Goodson, M. L., Hong, Y., Rogers, R., Matunis, M. J., Park-Sarge, O. K., Sarge, K. D. 2001. La modificación de Sumo-1 regula la actividad de ligación al ADN del factor 2 de transcripción de shock térmico, un cuerpo nuclear de leucemia promielocítica asociado al factor de transcripción. *J Biol Chem*. 276(21):18513-8). En cambio, la conjugación de SUMO reprime las actividades transcripcionales de factores de transcripción tales como LEF (Sachdev, S., Bruhn, L., Sieber, H., Pichler, A., Melchior, F., Grosschedl, R. 2001. PIASy, a

nuclear matrix-associated SUMO E3 ligase, represses LEF1 activity by sequestration into nuclear bodies. *Genes Dev*. 15(23):3088-103) and c-Myb (Bies, J., Markus, J., and Wolff, L. 2002. La fijación covalente de la proteína SUMO-1 al dominio regulador negativo del factor de transcripción de c-Myb modifica su estabilidad y su actividad de transactivación, *J Biol Chem*. 277(11):8999-9009). Por lo tanto, la conjugación de SUMO contrala la expresión genética y las vías de control del crecimiento que son importantes para la supervivencia de las células de cáncer.

La expresión alterada de los componentes de la vía de SAE ha sido observada en una variedad de tipos de cáncer: (Moschos, S. J., Jukic, D. M., Athanassiou, C., Bhargava, R., Dacic, S., Wang, X., Kuan, S. F., Fayewicz, S. L., Galambos, C., Acquafondata, M., Dhir, R., and Becker, D. 2010. Expression analysis of Ubc9, the single small ubiquitin-like modifier (SUMO) E2 conjugating enzyme, in normal and malignant tissues. Hum Pathol. 41(9):1286-980); including multiple myeloma (Driscoll, J. J., Pelluru, D., Lefkimmiatis, K., Fulciniti, M., Prabhala, R. H., Greipp, P. R., Barlogie, B., Tai, Y. T., Anderson, K. C., Shaughnessy, J. D. Jr., Annunziata, C. M., and Munshi, N. C. 2010. The sumoylation pathway is dysregulated in multiple myeloma and is associated

with adverse patient outcome. *Blood*. 115(14):2827-34); and breast cáncer (Chen, S. F., Gong, C., Luo, M., Yao, H. R., Zeng, Y. J., and Su, F. X. 2011. Ubc9 expression predicts chemoresistance in breast cáncer. *Chin J cáncer*. 30(9):638-44), Además, los estudios preclínicos indican que los cánceres impulsados por Myc pueden ser especialmente sensibles a la inhibición de SAE (Kessler, J. D., Kahle, K. T., Sun, T., Meerbrey, K. L., Schlabach, M. R., Schmitt, E. M., Skinner, S. O., Xu, Q., Li, M. Z., Hartman, Z. C., Rao, M., Yu, P., Dominguez-Vidana, R., Liang, A. C., Solimini, N. L., Bernardi, R. J., Yu, B., Hsu, T., Golding, I., Luo, J., Osborne, C. K., Creighton, C. J., Hilsenbeck, S. G., Schiff, R., Shaw, C. A., Elledge, S. J., and Westbrook, T. F. 2012. Se requiere un subprograma transcripcional dependiente de la SUMOilacion para la tumorigénesis impulsada por Myc *Science*. 335(6066):348-53; Hoellein, A., Fallahi, M., Schoeffmann, S., Steidle, S., Schaub, F. X., Rudelius, M., Laitinen, I., Nilsson, L., Goga, A., Peschel, C., Nilsson, J. A., Cleveland, J. L., and Keller, U. 2014. SUMOilación inducida por Myc es una vulnerabilidad terapéutica para linforma de células B. *Blood*. 124(13):2081-90). Dado que la SUMO-conjugación regula funciones celulares esenciales que contribuyen al crecimiento y supervivencia de las células de tumor, el apuntamiento al SAE podría representar un enfoque

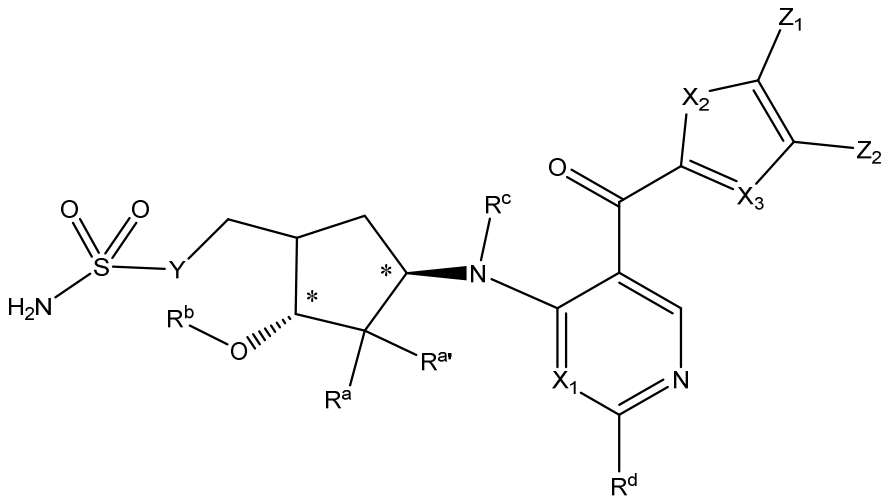
para tratar trastornos proliferativos tales como el cáncer.

Los inhibidores de SAE también pueden ser aplicables para el tratamiento de otras enfermedades y condiciones fuera del campo de la oncología. Por ejemplo, SUMO modifica proteínas que desempeñan papeles importantes en las enfermedades neurodegenerativas (Steffan, J. S., Agrawal, N., Pallos, J., Rockabrand, E., Trotman, L. C., Slepko, N., Illes, K., Lukacsovich, T., Zhu, Y. Z., Cattaneo, E., Pandolfi, P. P., Thompson, L. M., Marsh, J. L. 2004. SUMO modification of Huntington and Huntington's disease pathology. *Science*. 304(5667):100-4); Dorval, V., and Fraser, P. E. 2006. Small ubiquitin-like modifier (SUMO) modification of natively unfolded proteins tau and alpha-synuclein. *J Biol Chem*. 281(15):9919-24; Ballatore, C., Lee, V. M., and Trojanowski, J. Q. 2007. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. *Nat Rev Neurosci*. 8(9):663-72). También se ha informado que la sumoilación desempeña un rol importante en la infección viral patogénica, la inflamación y función cardiaca Lee, H. R., Kim, D. J., Lee, J. M., Choi, C. Y., Ahn, B. Y., Hayward, G. S., and Ahn, J. H. 2004. La capacidad de la proteína IE1 del citomegalovirus humano 1 para modular la sumoilación de PML se correlaciona con sus actividades funcionales en la regulación

transcripcional e infectividad en células de fibroblastos cultivadas. *J Virol*. 78(12):6527-42; Liu, B., and Shuai, K. 2009. Summon SUMO to wrestle with inflammation. *Mol Cell*. 35(6):731-2; Wang, J., and Schwartz, R. J. 2010. Sumoylation and regulation of cardiac gene expression. *Circ Res*.107(1):19-29).

Por lo tanto, sería beneficioso proveer nuevos inhibidores de SAE que posean buenas propiedades terapéuticas, especialmente para el tratamiento de trastornos proliferantes, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos.

Esta solicitud proporciona entidades químicas como inhibidores de SAE y, conforme a ello, son de utilidad para el tratamiento de trastornos proliferativos, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos. Las entidades químicas de la presente revelación son representadas por la fórmula (***I***):



;

(***I***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde:

configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta;

Y es $-O-$, $-CH_2-$ o $-N(H)-$;

R^a es hidrógeno, fluoro, $-NH_2$ o hidroxilo;

$R^{a'}$ es hidrógeno o fluoro, siempre que, cuando R^a es $-NH_2$ o hidroxilo, $R^{a'}$ sea hidrógeno;

R^b es hidrógeno o, junto con el oxígeno al que está unido, forma un profármaco;

R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^d es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$ o alquilo C_{1-4};

X_1 es C(H), C(F) o N;

X_2 es S u O;

X_3 es $C(R^{x3})$ o N;

R^{x3} es hidrógeno, metilo o halógeno;

Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ o $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} es un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido;

en donde Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo o ciano si Z_2 es hidrógeno o metilo; y

(a) Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 10 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo tricíclico;

O

(b) Z_2 es $L–R^e$ en donde L es $–L_1–$, $–V_1–L_2–$ o $–L_1–V_1–L_2–$;

L_1 es una cadena de alquileno C_{1-3} en donde 1 ó 2 átomos de carbono saturados están opcionalmente sustituidos con $(R^f)(R^{f'})$ y en donde hay opcionalmente uno o dos grados de insaturación;

cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno; hidroxilo; $–N(R^h)(R^{h'})$; alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $–OCH_3$ o ciclopropilo; –O–alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $–OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con $R^{f'}$ y el átomo de carbono al que están unidos, forman $=CH_2$ o un carbociclo de 3 a 6 miembros o heterociclo

de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo;

cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno; alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; -O-alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con R^f y el átomo de carbono al que están unidos, forman $=CH_2$ o un carbociclo de 3 a 6 miembros o heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo; en donde si R^f es hidroxilo, R^f' no sea -O-alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo;

R^h y R^h' son cada uno, de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4};

V_1 es -S-, -O-, -S(O)-, $-S(O)_2-$, -C(O)- o $-N(R^g)-$;

L_2 es una cadena de alquileno C_{0-2} en donde un átomo de carbono saturado está opcionalmente sustituido con $(R^f)(R^f')$;

R^g es hidrógeno o alquilo C_{1-4}; y

ya sea (i) R^e es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$ o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido,

siempre que R^e no es hidrógeno si R^f y $R^{f'}$ están presentes y forman un anillo;

o (ii) R^e es un anillo seleccionado de arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido;

O

Z_2 es hidrógeno.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 es un patrón de XRPD del compuesto I-257b Forma 1.

FIG. 2 es un patrón de XRPD del compuesto I-263a Forma 1.

FIG. 3 es un patrón de XRPD del compuesto I-256b Forma 1.

FIG. 4 muestra un termograma de calorimetría diferencial de

barrido (DSC) para I-263a Forma 1.

FIG. 5 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-263a Forma 1.

FIG. 6 muestra un patrón de Raman para I-263a Forma 1 incluyendo datos en la región de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1}.

FIG. 7 muestra un patrón de Raman para I-263a Forma 1 incluyendo datos en la región de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}.

FIG. 8 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para I-257b Forma 1.

FIG. 9 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-257b Forma 1.

FIG. 10 muestra un patrón de Raman para I-257b Forma 1 incluyendo datos en la región de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1}.

FIG. 11 muestra un patrón de Raman para I-257b Forma 1 incluyendo datos en la región de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}.

FIG. 12 muestra un termograma de calorimetría diferencial de

barrido (DSC) para I-256b Forma 1.

FIG. 13 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-256b Forma 1.

FIG. 14 es un patrón de XRPD del compuesto I-263a Forma 2.

FIG. 15 es un patrón de XRPD del compuesto I-263a Forma 3.

FIG. 16 muestra un termograma de análisis termogravimétrico (TGA) para I-263a Forma 3.

FIG 17 muestra un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) para I-263a Forma 3.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Las entidades químicas de la presente revelación incluyen las descritas en general para la fórmula **(*I*)**, anteriores y también se ilustran por clases, subclases y especies reveladas en la presente. Se apreciará que los subgrupos preferidos descritos para cada variable en la presente también se puedan usar para cualquiera de los subgrupos estructurales. Como se usa en la presente, las siguientes

definiciones se han de aplicar, a menos que se indique otra cosa.

Como se describe en la presente, las entidades químicas de la presente revelación se pueden sustituir opcionalmente con uno o varios sustituyentes, tal como se revelan en general con anterioridad o como se ejemplifican por clases, subclases y especies particulares revelados en la presente. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se use de modo indistinto con la frase "sustituido o no sustituido". En general, el término "sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que un radical hidrógeno del resto designado está reemplazado con el radical de un sustituyente especificado, siempre que la sustitución resulte en una entidad química estable o químicamente viable. La expresión "sustituible", cuando se usa en referencia a un átomo designado, significa que está unido al átomo un radical hidrógeno, cuyo átomo hidrógeno puede estar reemplazado con el radical de un sustituyente apropiado. A menos que se indique otra cosa, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente en cada posición sustituible del grupo y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede estar sustituida con más de un sustituyente seleccionado de un grupo especificado, el

sustituyente puede ser ya sea el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes pretendidos por esta descripción son, por ejemplo, aquellos que dan como resultado la formación de entidades químicas estables o químicamente viables.

Una entidad química estable o químicamente viable es una en la que la estructura química no se altera sustancialmente cuando se mantiene a una temperatura de aproximadamente −80 °C a aproximadamente +40 °C, en ausencia de humedad u otras condiciones químicamente reactivas durante al menos una semana o una entidad química que mantiene su integridad durante suficiente tiempo para ser de utilidad para administración terapéutica o preventiva a un paciente.

La frase “uno o varios sustituyentes”, como se usa en la presente, se refiere a un número de sustituyentes que es igual a 1 al número máximo de sustituyentes posible en base al número de sitios de enlace disponibles, siempre que se cumplan las condiciones anteriores de estabilidad y viabilidad química.

Como se usa en la presente, la expresión “seleccionado de modo independiente” significa que se pueden seleccionar los

mismos valores o valores diferentes para múltiples instancias de una variable dada en una entidad química individual.

Como se usa en la presente, "un anillo monocíclico saturado, parcialmente insaturado o aromático de 3-7 miembros que tiene 0-3 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre o un sistema de anillos bicíclicos parcialmente insaturados o aromáticos de 8-10 miembros con 0-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre" incluye anillos cicloalifáticos, heterocíclicos, arilo y heteroarilo.

Como se usa en la presente, el término "aromático" incluye grupos arilo y heteroarilo como se describe en general más abajo y en la presente.

La expresión "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, implica un hidrocarbonado C_{1-12} opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificado o cíclico que está completamente saturado o que contiene una o varias unidades de insaturación, pero que no es aromático (también mencionado en la presente como "carbociclo", "cicloalifático", "cicloalquilo" o "cicloalquenilo"). Por ejemplo, los grupos alifáticos apropiados incluyen grupos alquilo, alquenilo,

alquinilo opcionalmente sustituidos lineales, ramificados o cíclicos y sus híbridos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo o (cicloalquil)alquenilo. A menos que se especifique otra cosa, en diversas formas de realización, los grupos alifáticos tienen 1–12, 1–10, 1–8, 1–6, 1–5, 1–4, 1–3 ó 1–2 átomos de carbono.

La expresión "alquilo", usada sola o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado saturado opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificada con 1–12, 1–10, 1–8, 1–6, 1–5, 1–4, 1–3 ó 1–2 átomos de carbono.

La expresión "alquenilo", usada sola o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificada con al menos un enlace doble y con 2–12, 2–10, 2–8, 2–6, 2–5, 2–4 ó 2–3 átomos de carbono.

La expresión "alquinilo", usada sola o como parte de un resto más grande, se refiere a un grupo hidrocarbonado opcionalmente sustituido de cadena lineal o ramificada con al menos un enlace triple y con 2–12, 2–10, 2–8, 2–6, 2–5, 2–4 ó 2–3 átomos de carbono.

Los términos “cicloalifático”, “carbociclo”, “carbociclilo”, “carbociclo”, o “carbocíclico”, usada sola o como parte de un resto más grande, se refieren a un sistema de anillos alifáticos cíclicos opcionalmente sustituidos saturados o parcialmente insaturados que tienen de 3 a aproximadamente 14 átomos de carbono del anillo. En algunas formas de realización, el grupo cicloalifático es un hidrocarburo monocíclico opcionalmente sustituido con 3–8 ó 3–6 átomos de carbono del anillo. los grupos cicloalifáticos incluyen, sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo o ciclooctadienilo opcionalmente sustituidos. Los términos “cicloalifático”, “carbociclo”, “carbociclilo”, “carbociclo”, o “carbocíclico” también incluyen anillos bicíclicos en puente o fusionados opcionalmente sustituidos con 6–12, 6–10 ó 6–8 átomos de carbono del anillo, en donde cualquier anillo individual en el sistema bicíclico tiene 3–8 átomos de carbono del anillo.

La expresión “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillos saturados opcionalmente sustituidos de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono del anillo. Los anillos cicloalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo

y cicloheptilo.

La expresión “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillos monocíclicos o multicíclicos opcionalmente sustituidos no aromáticos que contiene al menos un enlace doble de carbono-carbono y con aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

Los términos “haloalifático”, “haloalquilo”, “haloalquenilo” y “haloalcoxi” se refieren a un grupo alifático, alquilo, alquenilo o alcoxi, según sea el caso, que está sustituido con uno o varios átomos de halógeno. Como se usa en la presente, el término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I. La expresión “fluoroalifático” se refiere a un haloalifático en donde el halógeno es fluoro, incluyendo grupos alifáticos perfluorados. Los ejemplos de grupos fluoroalifáticos incluyen, sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 1,1,2-trifluoroetilo, 1,2,2-trifluoroetilo y pentafluoroetilo.

La expresión “heteroátomo” se refiere a uno o varios de

oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustuido)).

Los términos "arilo" y "ar-", usados solos o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "aralquilo", "aralcoxi", o "ariloxialquilo", se refieren a un resto hidrocarbonado aromático opcionalmente sustituido C_{6-14} que comprende 1 a 3 anillos aromáticos. En al menos una forma de realización, el grupo arilo es un grupo arilo C_{6-10}. Los grupos arilo incluyen, sin limitación, fenilo, naftilo o antracenilo opcionalmente sustituido. Los términos "arilo" y "ar-", como se usan en la presente, también incluyen grupos en donde un anillo arilo está fusionado con uno o varios anillos cicloalifáticos para formar una estructura cíclica opcionalmente sustituida tales como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. La expresión "arilo" se puede usar de modo indistinto con los términos "grupo arilo", "grupo arilo" y "anillo aromático".

Un grupo "aralquilo" o "arilalquilo" comprende un grupo arilo

unido covalentemente con un grupo alquilo, del cual es, de modo independiente, opcionalmente sustituido. En al menos una forma de realización, el grupo aralquilo es aril C_{6-10} alquilo C_{1-6}, incluyendo, sin limitación, bencilo, fenetilo y naftilmetilo.

Los términos "heteroarilo" y "heteroar–", usados sola o como parte de un resto más grande, por ejemplo, "heteroaralquilo", o "heteroaralcoxi", se refieren a grupos con 5 a 14 átomos del anillo, tales como 5, 6, 9 ó 10 átomos del anillo; con 6, 10 ó 14 electrones pi compartidos en una disposición cíclica; y, además de los átomos de carbono, con uno a cinco heteroátomos. Un grupo heteroarilo puede ser mono–, bi–, tri– o policíclico, por ejemplo, mono–, bi– o tricíclico, tales como mono– o bicíclico. En el contexto de entidades "heteroar", el término "heteroátomo" se refiere a nitrógeno, oxígeno o azufre e incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno o azufre y cualquier forma cuaternizada de un nitrógeno básico. Por ejemplo, un átomo de nitrógeno de un heteroarilo puede ser un átomo de nitrógeno básico y también puede estar opcionalmente oxidado en el correspondiente N–óxido. Cuando un heteroarilo está sustituido con un grupo hidroxi, también incluye su correspondiente tautómero. Los términos "heteroarilo" y "heteroar–", como se usan en la

presente, también incluyen grupos en donde un anillo heteroaromático está fusionado con uno o varios anillos arilo, cicloalifático o heterocicloalifático. Los ejemplos no limitativos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, dibenzofuranilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, quinolilo, isoquinolilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, 4H-quinolizinilo, carbazolilo, acridinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo y pirido[2,3-b]-1,4-oxazin-3(4H)-ona. La expresión "heteroarilo" se puede usar indistintamente con las expresiones "anillo heteroarilo", "grupo heteroarilo" o "heteroaromático", cualquiera de los que incluyen anillos que están opcionalmente sustituidos. La expresión "heteroaralquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heteroarilo, en donde las porciones de alquilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidas de modo independiente.

Como se usa en la presente, las expresiones “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan de modo indistinto y se refieren a un resto monocíclico de 3 a 8 miembros o heterocíclico bicíclico de 7–10 miembros estable que está saturado o parcialmente insaturado y que tiene, además de átomos de carbono, uno o varios, por ejemplo, uno a cuatro heteroátomos, como se definió con anterioridad. Cuando se usa en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término “nitrógeno” incluye un nitrógeno sustituido. Como un ejemplo, en un anillo saturado o parcialmente insaturado con 0–3 heteroátomos seleccionado de oxígeno, azufre o nitrógeno, el nitrógeno puede ser N (como en 3,4–dihidro–2H–pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N–sustituido).

Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo pendiente o cualquier heteroátomo o átomo de carbono que resulta en una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar opcionalmente sustituido. Los ejemplos de tales radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo,

diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y tiamorfolinilo. Un grupo heterociclilo puede ser mono-, bi-, tri- o policíclico, por ejemplo, mono-, bi- o tricíclico y como mono- o bicíclico. La expresión "heterociclilalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con un heterociclilo, en donde las porciones de alquilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidas de modo independiente. Además, un anillo heterocíclico también incluye grupos en donde el anillo heterocíclico está fusionado con uno o varios anillos arilo.

Como se usa en la presente, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre átomos del anillo. La expresión "parcialmente insaturado" pretende incluir múltiples sitios de insaturación, pero no pretenden incluir restos aromáticos (por ejemplo, arilo o heteroarilo), como se definen en la presente.

La expresión "alquileno" se refiere a un grupo alquilo bivalente. Una "cadena de alquileno" es un grupo polimetileno, es decir, $-(CH_2)_n-$, en donde n es un número entero positivo, como de 1 a 6, de 1 a 5, de 1 a 4, de 1 a 3, de 1 a 2 o de 2 a 3. Una cadena de alquileno opcionalmente

sustituida es un grupo polimetileno en donde uno o varios átomos de hidrógeno de metileno están reemplazados opcionalmente con un sustituyente. Los sustituyentes apropiados incluyen aquellos descritos más abajo para un grupo alifático sustituido y también incluyen aquellos descritos en la memoria descriptiva en la presente. Se apreciará que dos sustituyentes del grupo alquileno se puedan tomar juntos para formar un sistema de anillos. En ciertas formas de realización, dos sustituyentes se pueden tomar juntos para formar un anillo de 3–7 miembros. Los sustituyentes pueden estar en los mismos o en diferentes átomos.

Una cadena de alquileno también puede estar opcionalmente interrumpida por un grupo funcional. Una cadena de alquileno está "interrumpida" por un grupo funcional cuando una unidad interna de metileno está interrumpida por el grupo funcional. Los ejemplos de "funcional grupos de interrupción" apropiados se describen en la memoria descriptiva y las reivindicaciones de la presente e incluyen enlaces dobles y/o triples entre carbonos en la cadena de alquileno.

Con fines de claridad, todos los grupos bivalentes descritos en la presente, incluyendo, por ejemplo, los ligadores de la

cadena de alquileno descritos con anterioridad, pretenden ser leídos de izquierda a derecha, con la correspondiente lectura de izquierda a derecha de la fórmula o la estructura en la que aparece la variable.

Un grupo arilo (incluyendo aralquilo, aralcoxi, ariloxialquilo, y similares) o heteroarilo (incluyendo heteroaralquilo y heteroarilalcoxi, y similares) puede contener uno o varios sustituyentes y así puede estar "opcionalmente sustituido". Además de los sustituyentes definidos con anterioridad y en la presente, los sustituyentes apropiados en el átomo de carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo también incluyen y están seleccionados en general de -halo, $-NO_2$, -CN, $-R^+$, $-C(R^+)=C(R^+)_2$, $-C\equiv C-R^+$, $-OR^+$, $-SR^\circ$, $-S(O)R^\circ$, $-SO_2R^\circ$, $-SO_3R^+$, $-SO_2N(R^+)_2$, $-N(R^+)_2$, $-NR^+C(O)R^+$, $-NR^+C(S)R^+$, $-NR^+C(O)N(R^+)_2$, $-NR^+C(S)N(R^+)_2$,

$-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-R^\circ$, $-NR^+CO_2R^+$, $-NR^+SO_2R^\circ$, $-NR^+SO_2N(R^+)_2$, $-O-C(O)R^+$, $-O-CO_2R^+$, $-OC(O)N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(S)R^\circ$, $-CO_2R^+$, $-C(O)-C(O)R^+$, $-C(O)N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(O)N(R^+)-OR^+$, $-C(O)N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-N(R^+)C(=NR^+)-N(R^+)-C(O)R^+$, $-C(=NR^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-OR^+$, $-N(R^+)-N(R^+)_2$, $-C(=NR^+)-N(R^+)-OR^+$, $-C(R^\circ)=N-OR^+$, $-P(O)(R^+)_2$, $-P(O)(OR^+)_2$, $-O-P(O)-OR^+$ y $-P(O)(NR^+)-N(R^+)_2$, en donde R^+, de modo independiente, es

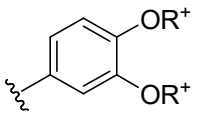
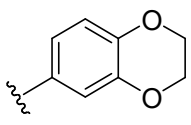
hidrógeno o un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido o dos apariciones independientes de R^+ se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido de 5-7 miembros. Cada R° es, de modo independiente, un grupo alifático, arilo, heteroarilo, cicloalifático o heterociclilo opcionalmente sustituido.

Un grupo alifático o heteroalifático o un anillo no aromático carbocíclico o heterocíclico puede contener uno o varios sustituyentes y así puede estar "opcionalmente sustituido". A menos que se defina de otro modo con anterioridad y en la presente, los sustituyentes apropiados en el carbono saturado de un grupo alifático o heteroalifático o de un anillo carbocíclico o heterocíclico no aromático se seleccionan de los enumerados con anterioridad para el carbono insaturado de un grupo arilo o heteroarilo y adicionalmente incluyen lo siguiente: =O, =S, $=C(R^*)_2$, $=N-N(R^*)_2$, $=N-OR^*$, $=N-NHC(O)R^*$, $=N-NHCO_2R°$ $=N-NHSO_2R°$ o $=N-R^*$ donde R° se define con anterioridad y cada R* está seleccionado, de modo independiente, de hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

Además de los sustituyentes definidos con anterioridad y en la presente, los sustituyentes opcionalmente en el nitrógeno de un anillo heterocíclico no aromático también incluyen y se seleccionan en general de $-R^+$, $-N(R^+)_2$, $-C(O)R^+$, $-C(O)OR^+$, $-C(O)C(O)R^+$, $-C(O)CH_2C(O)R^+$, $-S(O)_2R^+$, $-S(O)_2N(R^+)_2$, $-C(S)N(R^+)_2$, $-C(=NH)-N(R^+)_2$ o $-N(R^+)S(O)_2R^+$; en donde cada R^+ se define con anterioridad. Un átomo de nitrógeno del anillo de un anillo heteroarilo o heterocíclico no aromático también puede estar oxidado para formar la correspondienla entidad química de N-hidroxi o N-óxido. Un ejemplo no limitativo de tal heteroarilo con un átomo de nitrógeno del anillo oxidado es N-oxidopiridilo.

Como se destalló con anterioridad, en algunas formas de realización, dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente), se toman junto con sus átomos intervinientes para formar un anillo monocíclico o bicíclico seleccionado de cicloalifático de 3-13 miembros, heterociclilo de 3-12 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o azufre, arilo de 6-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno o

azufre.

Los anillos de ejemplo que se forman cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente), se toman junto con sus átomos intervinientes incluyen, pero sin limitación, las siguientes: a) dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente) que se unen al mismo átomo y se toman junto con ese átomo para formar un anillo, por ejemplo, $N(R^+)_2$, donde ambas apariciones de R^+ se toman junto con el átomo de nitrógeno para formar un grupo piperidin-1-ilo, piperazin-1-ilo o morfolin-4-ilo; y b) dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en la memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente) que se unen a diferentes átomos y se toman junto con los dos de estos átomos para formar un anillo, por ejemplo, donde un grupo fenilo está sustituido con dos apariciones de OR^+  , tese dos apariciones de R^+ se toman junto con los átomos de oxígeno a los que están unidos para formar un anillo fusionado de 6 miembros de oxígeno:  .

Se apreciará que una variedad de otros anillos (por ejemplo, anillos espiro y en puente) se puedan formar cuando dos apariciones independientes de R^+ (o cualquier otra variable definida de modo similar en te memoria descriptiva y reivindicaciones de la presente) se tomen junto con sus átomos intervinientes y que los ejemplos detallados con anterioridad no pretendan ser limitativos.

A menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas en la presente también pretenden incluir todas las formas de la estructura isoméricas (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales)); por ejemplo, las configuraciones R y S para cada centro asimétrico, isómeros de doble enlace (Z) y (E) e isómeros conformacionales (Z) y (E). En consecuencia, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de las presentes entidades químicas están dentro del alcance de la presente revelación. A menos que se establezca otra cosa, todas las formas tautoméricas de las entidades químicas reveladas en la presente están dentro del alcance de la presente revelación. Además, a menos que se establezca otra cosa, las estructuras representadas en la

presente también pretenden incluir entidades químicas que difieren sólo en la presencia de uno o varios átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, entidades químicas con las presentes estructuras donde hay un reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio o un reemplazo de un carbono por un carbono ^{13}C– o ^{14}C–enriquecido están dentro del alcance de esta revelación. Tales entidades químicas son de utilidad como un ejemplo no limitativo como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Se ha de entender que, cuando una entidad química revelada tiene al menos un centro quiral, la presente revelación comprende un enantiómero de inhibidor libre del correspondiente isómero óptico, una mezcla racémico del inhibidor y mezclas enriquecidas en un enantiómero respecto a su correspondiente isómero óptico. Cuando una mezcla se enriquece en un enantiómero respecto de sus isómeros ópticos, la mezcla contiene, por ejemplo, un exceso enantiomérico de al menos el 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99,5%.

Los enantiómeros de la presente revelación se pueden resolver por medio de métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, por formación de sales diastereoisoméricas que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; formación

de derivados diastereoisoméricos o complejos que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización, cromatografía gaseosa-líquida o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, esterificación enzimática; o cromatografía gaseosa-líquida o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo, en un soporte quiral, por ejemplo, sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química por uno de los procedimientos de separación descritos con anterioridad, se requiere otra etapa para liberar la forma enantiomérica deseada. Alternativamente, los enantiómeros específicos se pueden sintetizar por medio de síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes o convirtiendo un enantiómero en el otro por transformación asimétrica.

Cuando una entidad química revelada tiene al menos dos centros quirales, la presente revelación comprende un diastereómero libre de otros diastereómeros, un par de diastereómeros libres de otros pares diasteroméricos, mezclas de diasterómeros, mezclas de pares diasteroméricos, mezclas de diasterómeros en donde un diastereómero está enriquecido respecto de los otros diastereómeros y mezclas de pares

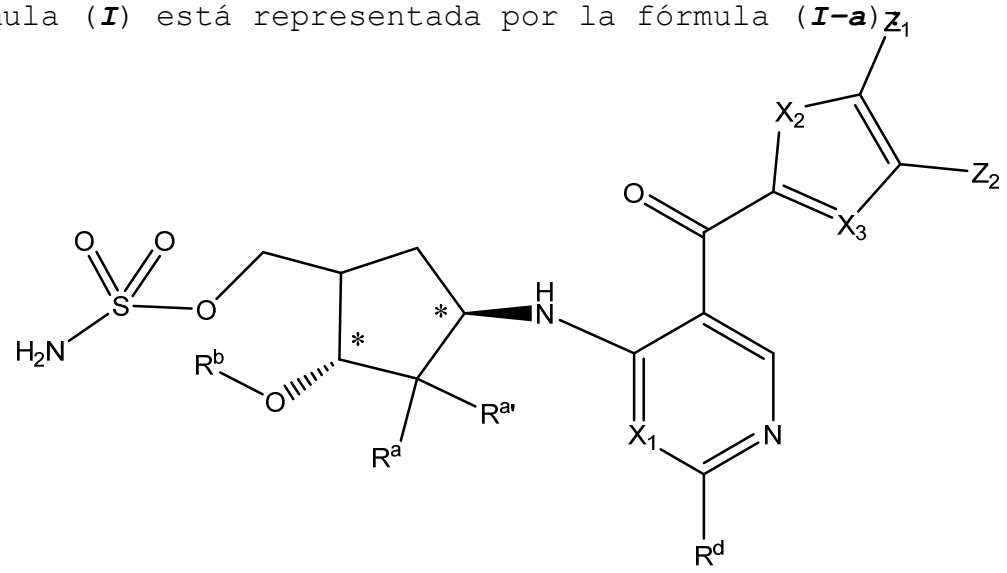
diasteroméricos en donde un par diastereomérico está enriquecido respecto de los otros pares diastereoméricos. Cuando una mezcla está enriquecida en un diastereómero o pares diastereoméricos respecto de los otros diastereómeros o pares diastereoméricos, la mezcla está enriquecida con el diastereómero representado o referenciado o pares diastereoméricos respecto de los otros diastereómeros o pares diastereoméricos para la entidad química, por ejemplo, por un exceso molar de al menos el 50%, 75%, 90%, 95%, 99% o 99,5%.

Los pares diastereoisoméricos se pueden separar por medio de métodos conocidos por los expertos en el arte, por ejemplo, cromatografía o cristalización y los enantiómeros individuales dentro de cada par se pueden separar como se describió con anterioridad. Los procedimientos específicos para separar por cromatografía los pares de precursores usados en la preparación de entidades químicas revelados en la presente se proporcionan en los ejemplos de la presente.

Para evitar dudas, para entidades químicas descritas en la presente, donde la entidad química es un diastereómero simple y la configuración absoluta de los centros quirales es conocida, el nombre de la entidad química refleja la configuración asignada en cada dentro estereoquímico; por

ejemplo, entidad química **I-43**: {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato. Cuando la entidad química es un diastereómero simple y la configuración absoluta es conocida en algunos de los centros quirales, pero no es conocida en un centro quiral, el nombre refleja las dos posibilidades separadas por "o"; por ejemplo, entidad química I-1a: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato. Cuando la entidad química es una mezcla de dos o más diastereómeros, el nombre refleja dos o más posibilidades usando "y" entre los nombres de los diastereómeros individuales que conforman la mezcla; por ejemplo, entidad química I-1: [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***I–a***):



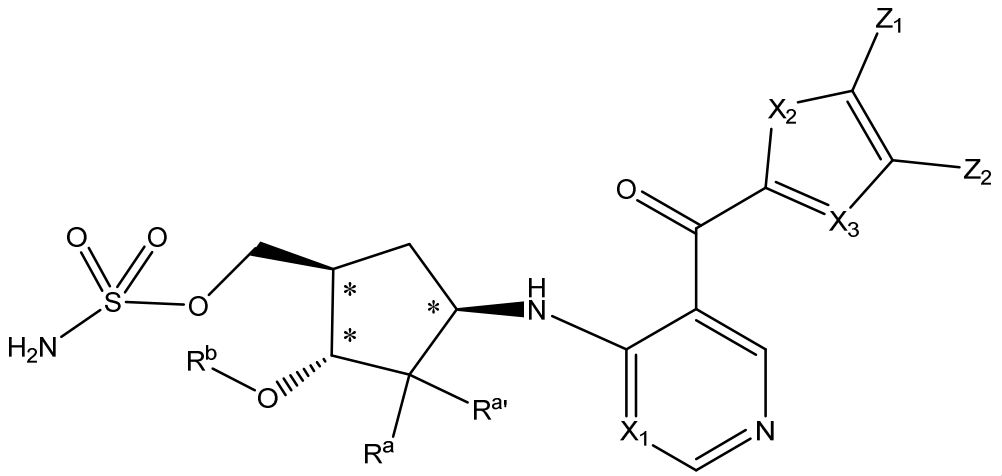
;

(***I–a***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, R^a', R^b, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***II***):

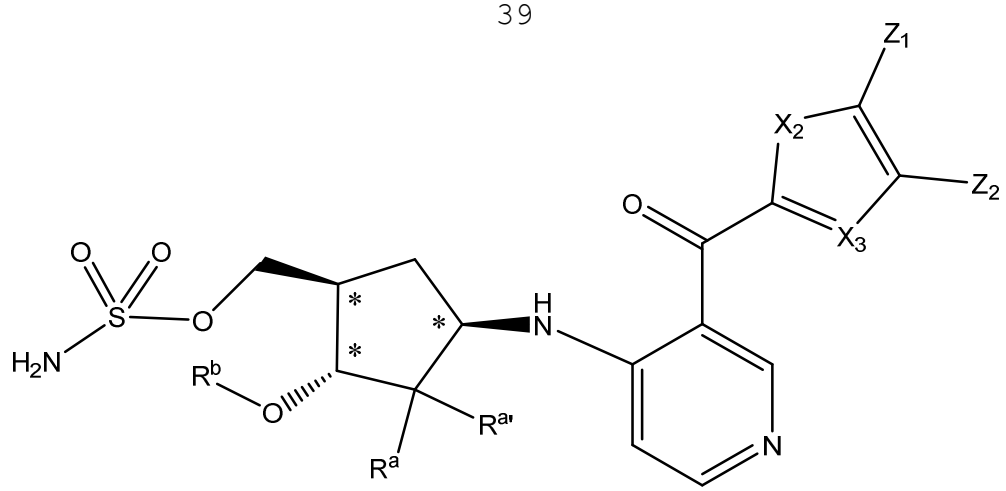


;

(***II***)

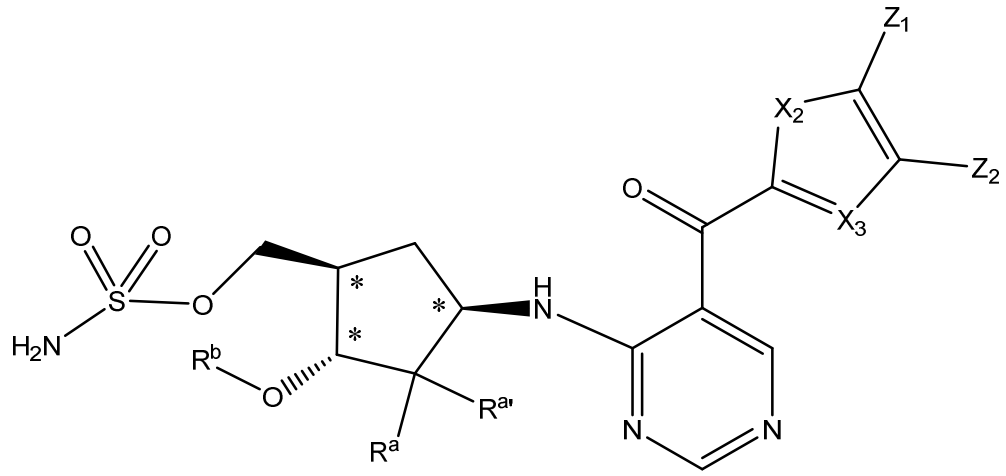
en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, X_1, X_2, X_3, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***II-a***) o (***II-b***):



;

(***II-a***)



;

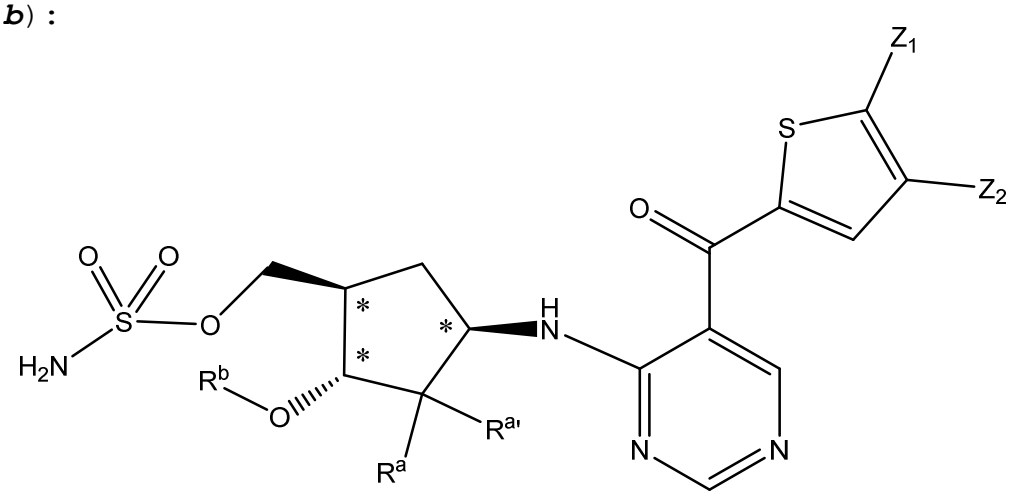
(***II-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la

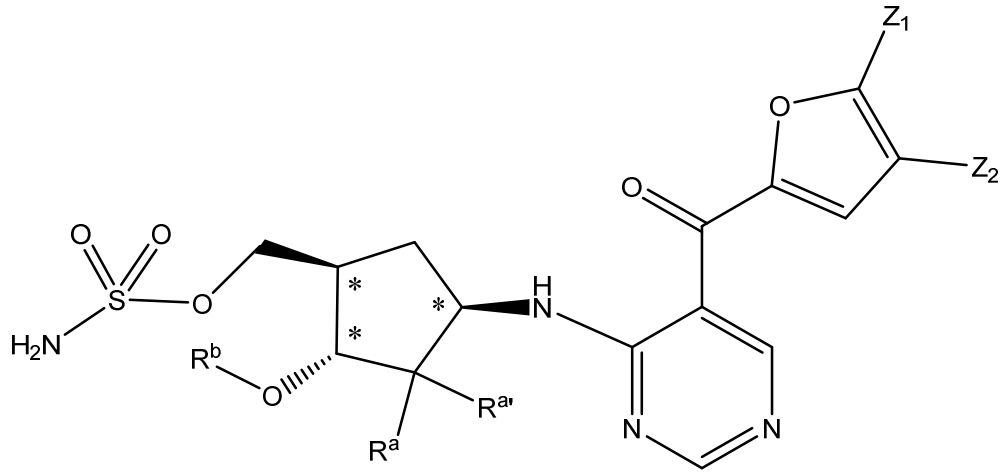
entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***II–a***), en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***II–b***), en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***III–a***) o (***III–b***):



;

(***III–a***)



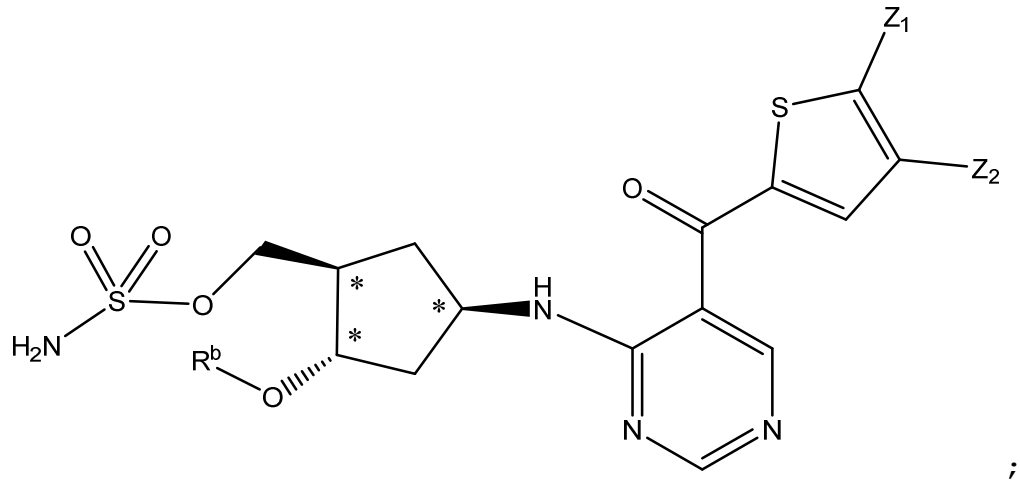
(***III–b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, R^a', R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***III–a***), en donde R^a, R^a', R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***III–b***), en donde R^a, R^a', R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco

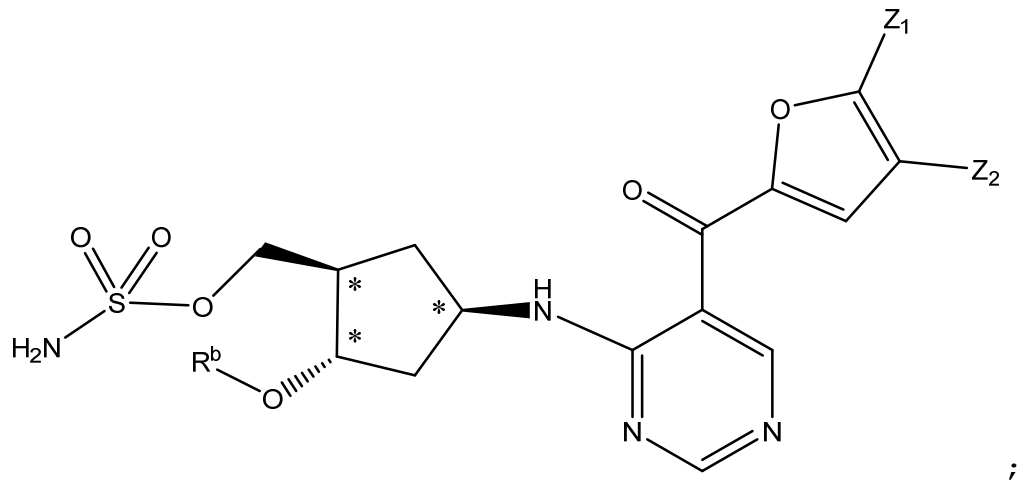
indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IV-a***) o (***IV-b***):



;

(***IV-a***)



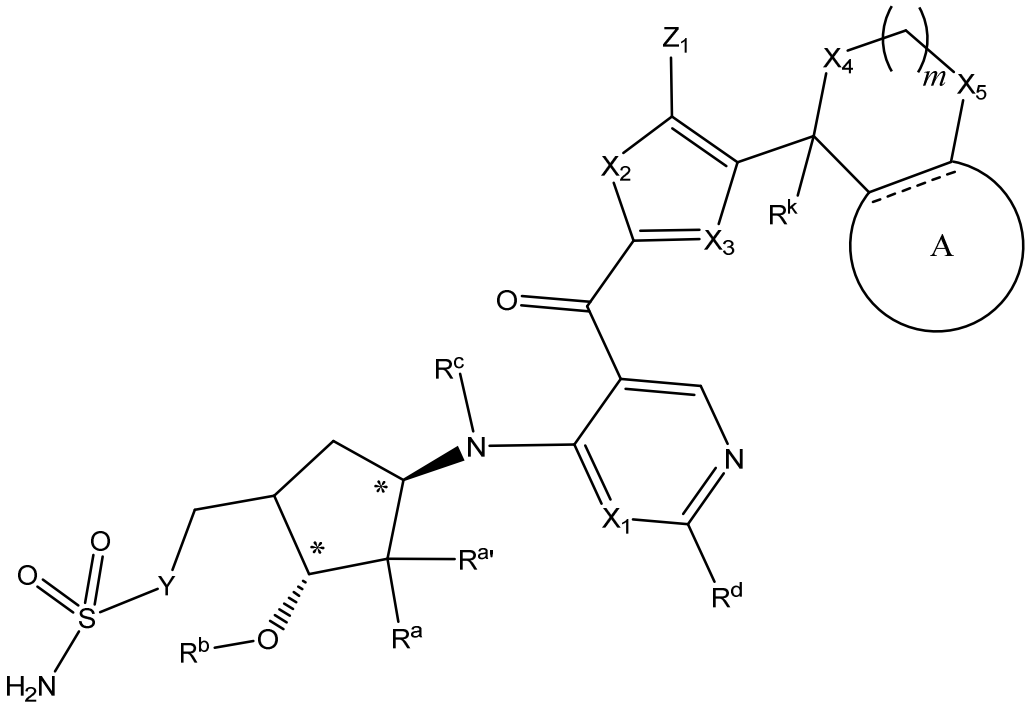
;

(***IV-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IV-a***), en donde R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IV-b***), en donde R^b, Z_1 y Z_2 tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***V***):



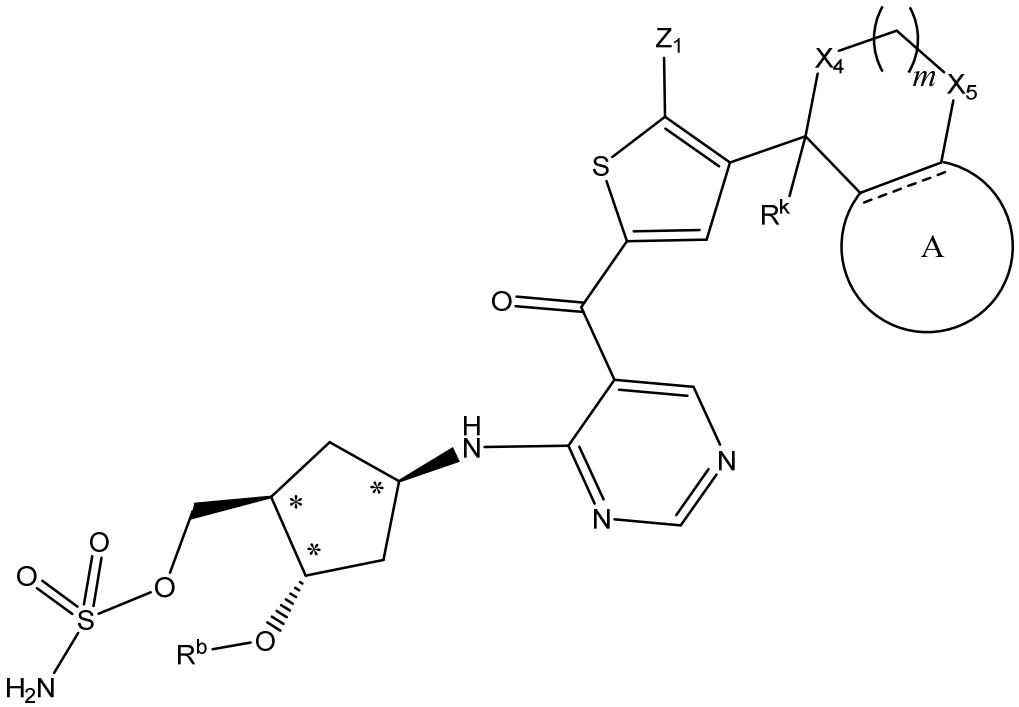
;

(***V***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

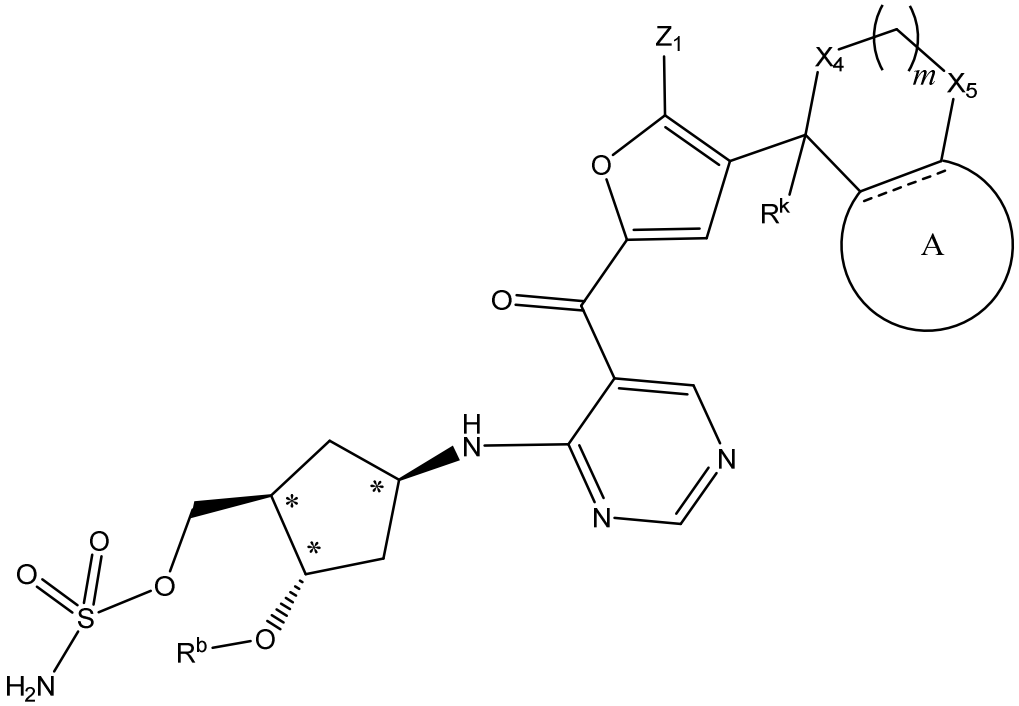
en donde líneas de puntos indican enlaces simples o dobles y Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m* y anillo A tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***V-a***) o (***V-b***):


Z1
X4
m
X5
S
Rk
A
O
H
N
N
N
O
O
S
O
O
Rb
O
H2N

;

(***V-a***)


Z1
X4
m
X5
O
Rk
A
O
H
N
N
N
O
O
S
O
O
Rb
O
H2N

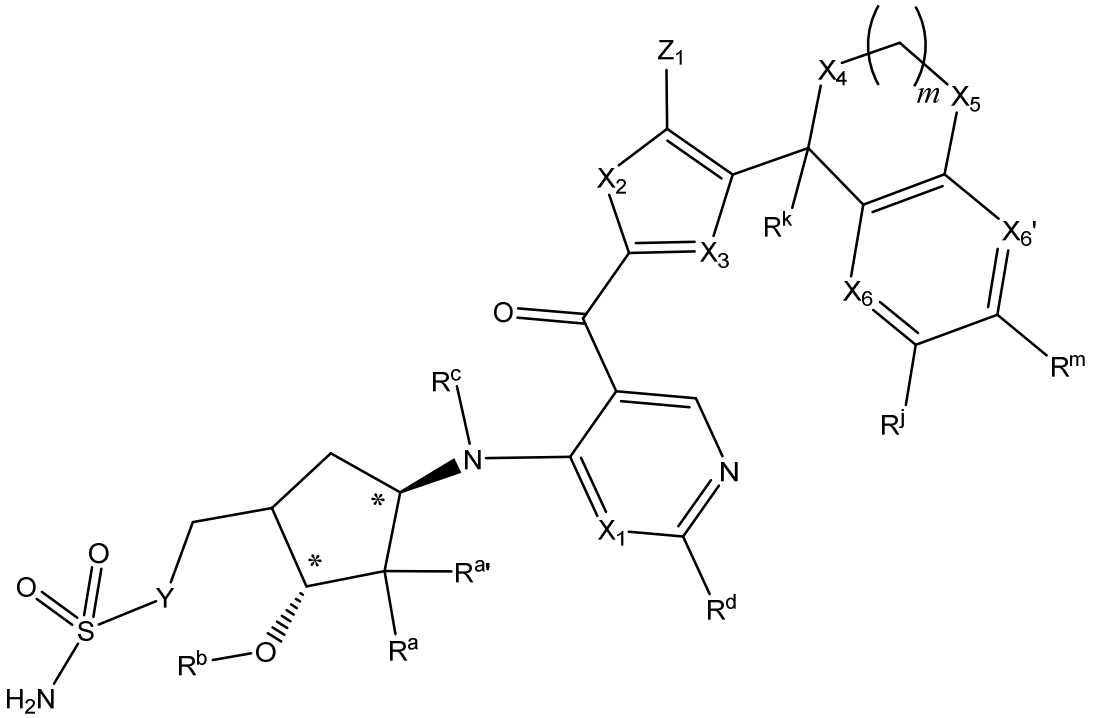
;

(***V-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde líneas de puntos indican enlaces simples o dobles y R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m* y anillo A tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***V-a***), en donde R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m* y anillo A tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***V-b***), en donde R^b, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m* y anillo A tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VI***):

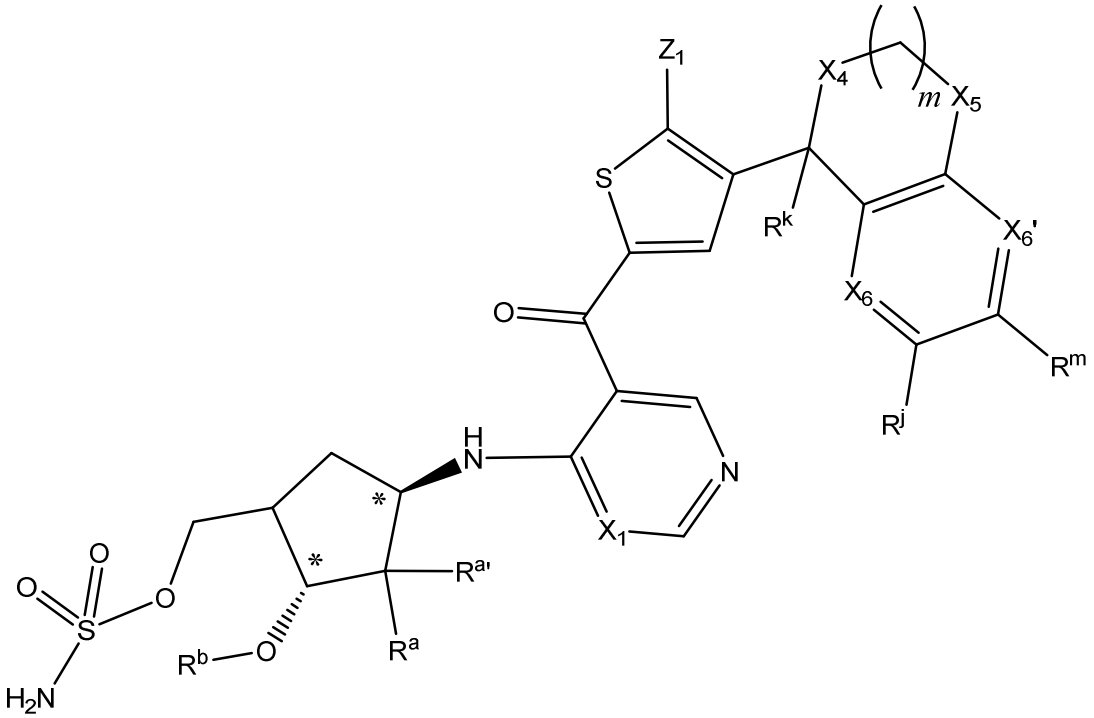


(***VI***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

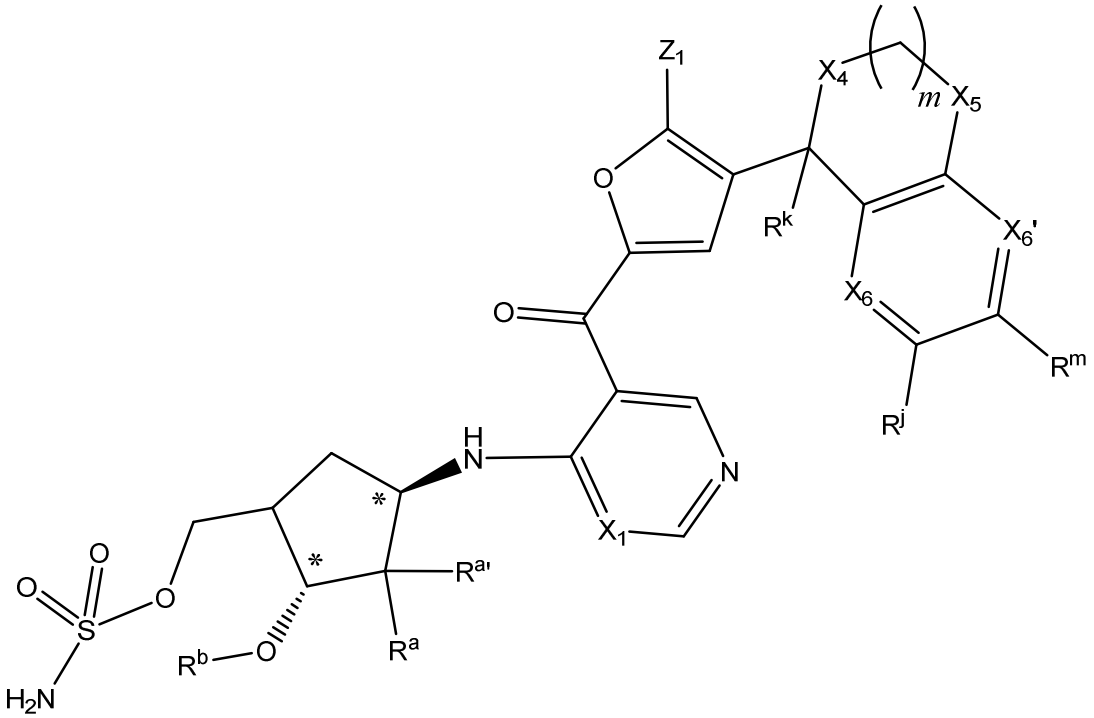
en donde Y, R^a, R^a', R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m*, X_6, X_6', R^j y R^m tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VI-a***) o (***VI-b***):



;

(***VI-a***)



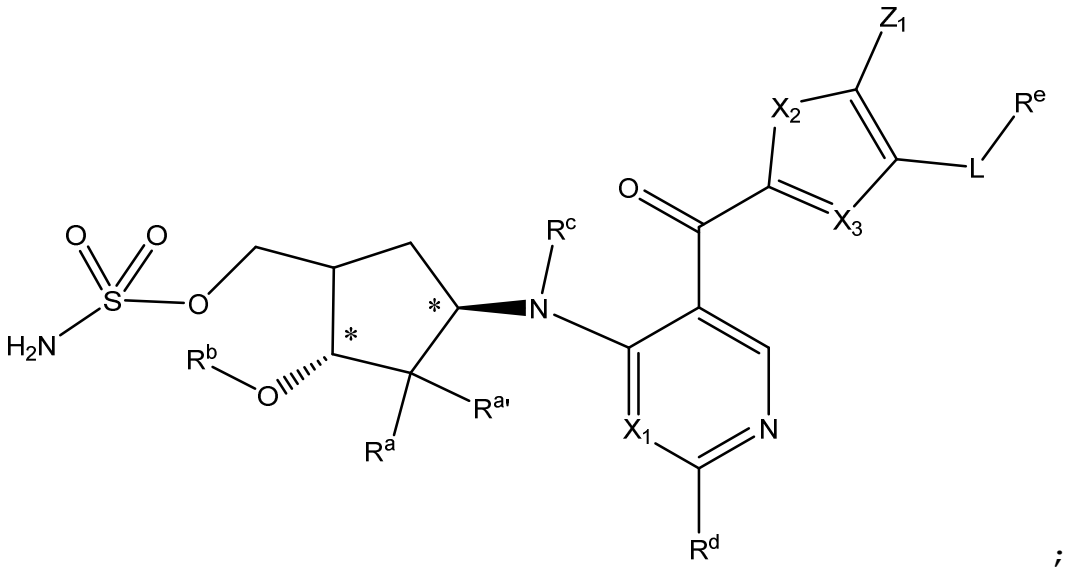
;

(***VI-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, R^a', R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m*, X_6, X_6', R^j y R^m tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VI–a***), en donde R^a, R^a', R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m*, X_6, X_6', R^j y R^m tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VI–b***), en donde R^a, R^a', R^b, X_1, Z_1, R^k, X_4, X_5, *m*, X_6, X_6', R^j y R^m tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VII***):

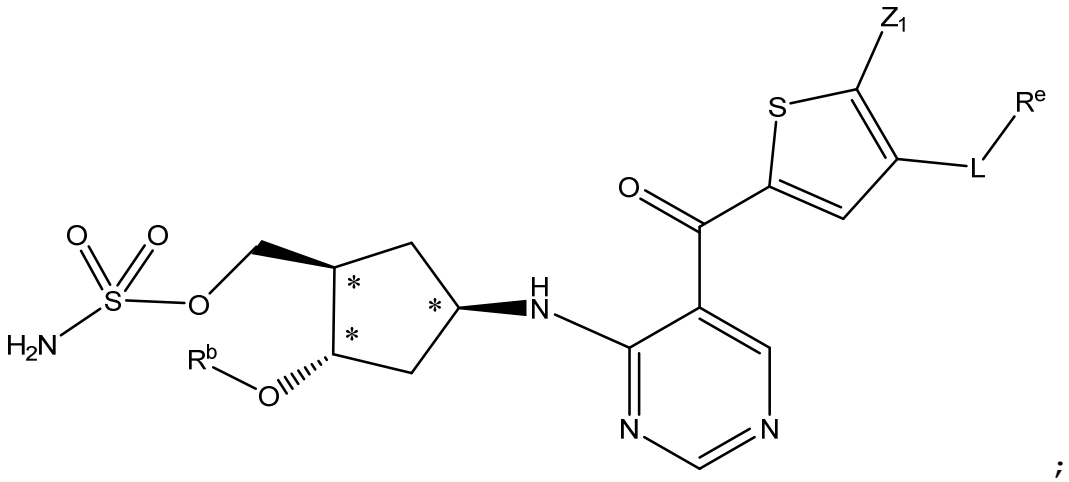


;

(***VII***)

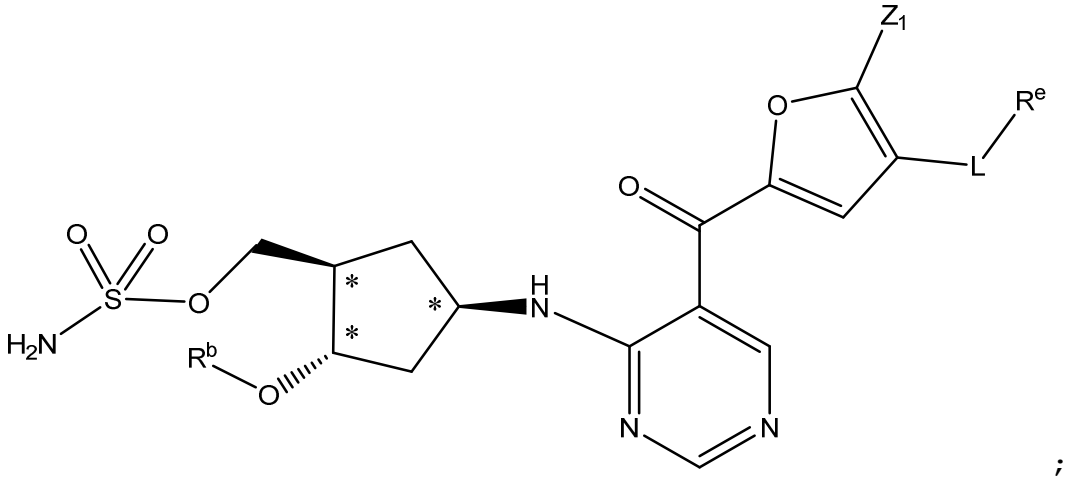
en donde R^a, R^a', R^b, R^c, X_1, R^d, Z_1, X_2, X_3, L y R^e tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VII-a***) o (***VII-b***):



;

(***VII-a***)



;

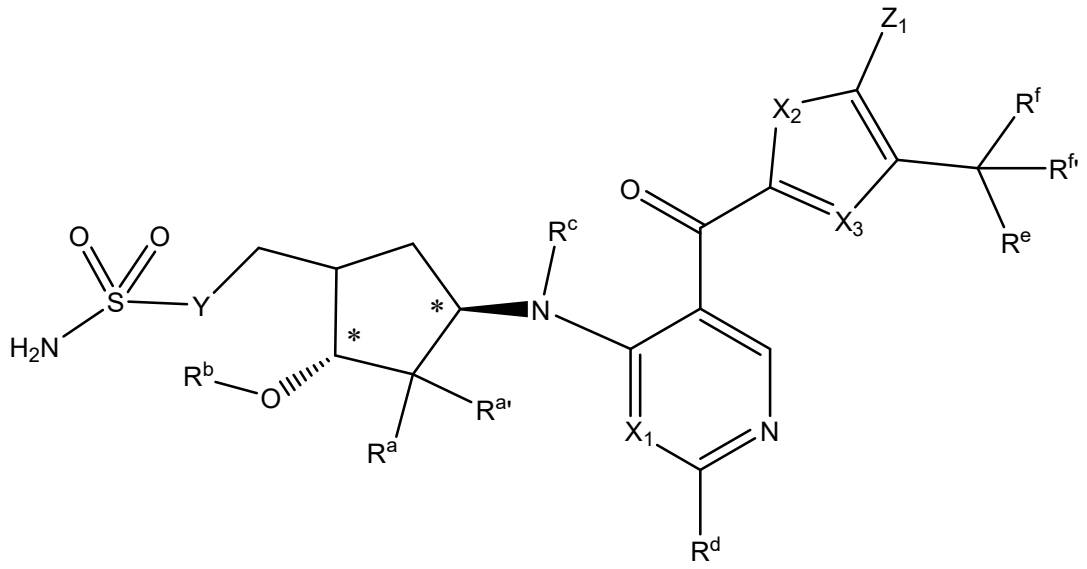
(***VII-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^b, Z_1, L y R^e tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la

fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VII–a***), en donde R^b, Z_1, L y R^e tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VII–b***), en donde R^b, Z_1, L y R^e tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VIII***):



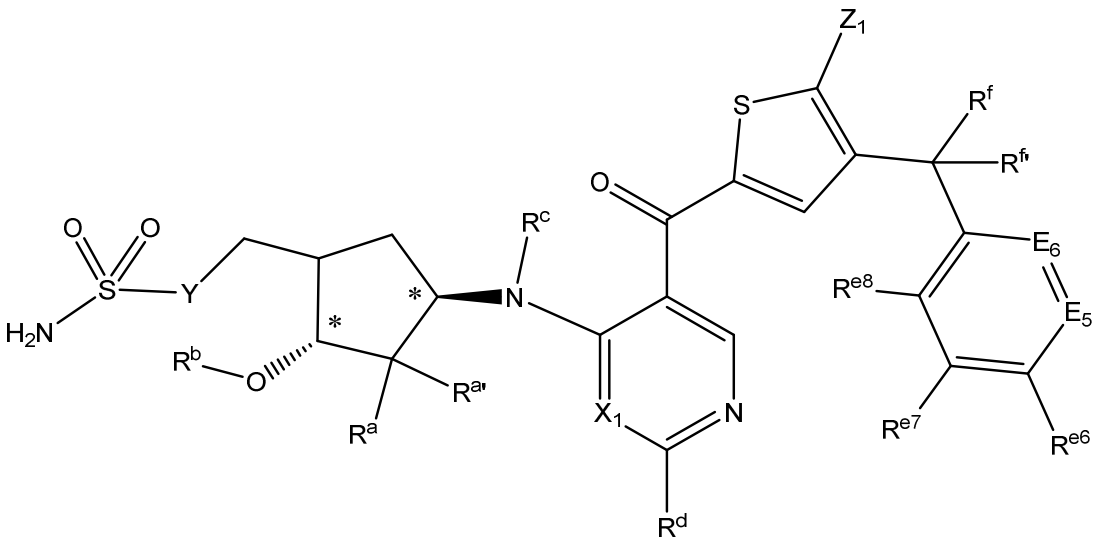
;

(***VIII***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

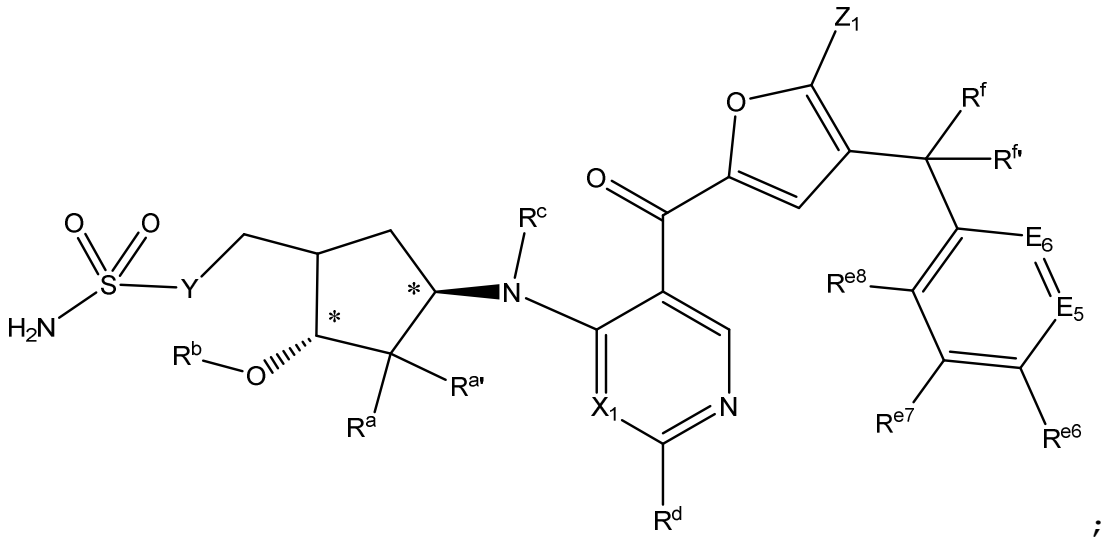
en donde Y, R^a, $R^{a'}$, R^b, R^c, X_1, X_2, X_3, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$ y R^e tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VIII-a***) o (***VIII-b***):



;

(***VIII-a***)



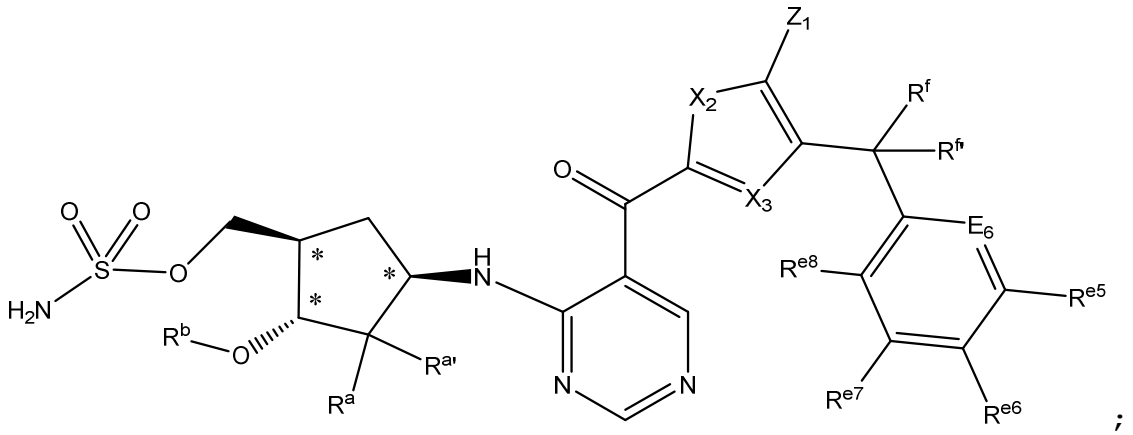
(***VIII-b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde Y, R^a, R^a', R^b, X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, R^f', E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VIII-a***), en donde Y, R^a, R^a', R^b, X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, R^f', E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***VIII-b***), en donde Y, R^a, R^a', R^b,

X_1, R^c, R^d, Z_1, R^f, $R^{f'}$, E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IX***):



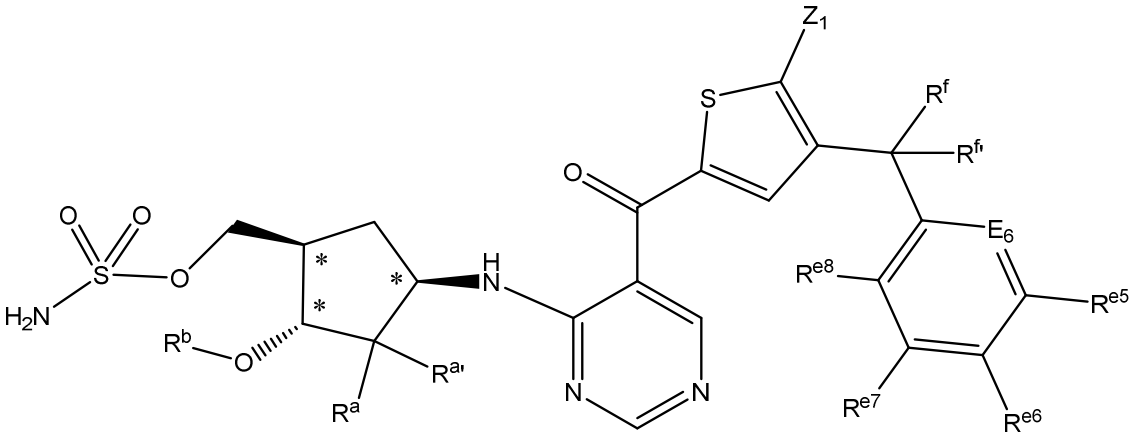
;

(***IX***)

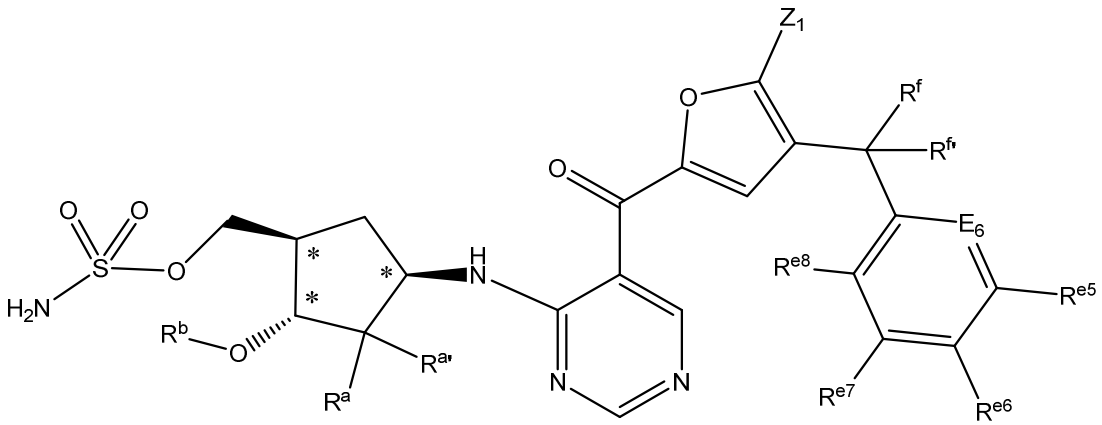
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, X_2, X_3, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IX–a***) o (***IX–b***):



(***IX–a***)



(***IX–b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde R^a, R^a', R^b, Z_1, R^f, R^f', R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está

representada por la fórmula (***IX–a***), en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta. En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***IX–b***), en donde R^a, $R^{a'}$, R^b, Z_1, R^f, $R^{f'}$, R^{e5}, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente y configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta.

Los siguientes valores se describen para cualquiera de las fórmulas (***I***), (***I–a***), (***II***), (***II–a***), (***II–b***), (***III–a***), (***III–b***), (***IV–a***), (***IV–b***), (***V***), (***V–a***), (***V–b***), (***VI***), (***VI–a***), (***VI–b***), (***VII***), (***VII–a***), (***VII–b***), (***VIII***), (***VIII–a***), (***VIII–b***), (***IX***), (***IX–a***) o (***IX–b***).

En algunas formas de realización, Y es –O–, $–CH_2–$ o –N(H)–. En algunas formas de realización, Y es –O–. En algunas formas de realización, Y es $–CH_2–$. En algunas formas de realización, Y es –N(H)–.

En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno, fluoro, $–NH_2$ u –OH. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno,

fluoro u –OH. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno u –OH. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es –OH.

En algunas formas de realización, $R^{a'}$ es hidrógeno o fluoro; siempre que, cuando R^a es $-NH_2$ u –OH, $R^{a'}$ sea hidrógeno. En algunas formas de realización, $R^{a'}$ es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno y $R^{a'}$ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es fluoro y $R^{a'}$ es fluoro. En algunas formas de realización, R^a es $-NH_2$ y $R^{a'}$ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es hidrógeno y $R^{a'}$ es fluoro. En algunas formas de realización, R^a es –OH y $R^{a'}$ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^a es fluoro o hidrógeno y $R^{a'}$ es fluoro.

En algunas formas de realización, R^c es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^c es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^c es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^d es hidrógeno, halógeno, $-CF_3$ o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^d es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^d es hidrógeno.

En algunas formas de realización, X_1 es C(H), C(F) o N. En algunas formas de realización, X_1 es C(H) o N. En algunas formas de realización, X_1 es C(H). En algunas formas de realización, X_1 es N.

En algunas formas de realización, X_2 es S u O. En algunas formas de realización, X_2 es S. En algunas formas de realización, X_2 es O.

En algunas formas de realización, X_3 es $C(R^{x3})$ o N, en donde R^{x3} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_3 es $C(R^{x3})$, en donde R^{x3} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_3 es N. En algunas formas de realización, X_3 es C(H).

En algunas formas de realización, R^{x3} es hidrógeno, metilo o halógeno. En algunas formas de realización, R^{x3} es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{x3} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{x3} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, Z_1 es hidrógeno, halógeno,

ciano, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ o $-S(O)_2-R^{z3}$, en donde R^{z3} tiene los valores descritos en la presente y en donde Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo o ciano si Z_2 es hidrógeno o metilo.

En algunas formas de realización, Z_1 es hidrógeno; halógeno; ciano; fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados de modo independiente; cicloalifático de 5 a 7 miembros o heterociclilo opcionalmente fusionado con un arilo de 6 miembros, en donde el cicloalifático de 5 a 7 miembros o heterociclilo opcionalmente fusionado con un arilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados de modo independiente; fluoroalifático C_{1-4}; o un grupo alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados, de modo independiente, cicloalifático de 5 ó 6 miembros, heterociclilo de 5 ó 6 miembros o $-N(R^{z5})_2$; en donde cada R^{z5} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente; y en donde Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo o ciano si Z_2 es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, Z_1 es fenilo, halofenilo o cicloalifático de 5 a 7 miembros o heterociclilo opcionalmente fusionado con un arilo de 6 miembros, en donde el cicloalifático de 5 a 7

miembros o heterociclilo opcionalmente fusionado con un arilo de 6 miembros está opcionalmente sustituido con uno o varios halógeno. En algunas formas de realización, Z_1 es un grupo alifático C_{1-4} (i) sustituido con uno o varios fenilo, halofenilo, cicloalifático de 5 ó 6 miembros o heterociclilo y (ii) opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, –Oalifático C_{1-4}, halógeno, alifático C_{1-4}, acetilo, $-OCH_3$, $-CH_2OCH_3$, ciano, $-N(R^{z5})_2$, $-CH_2NH_2$, $-CO_2H$ o $-CF_3$, en donde cada R^{z5} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_1 es hidrógeno; halógeno; ciano; o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados, de modo independiente en donde cada R^{z5} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente; en donde Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo o ciano si Z_2 es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, Z_1 es hidrógeno, cloro o metilo y Z_2 no es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, Z_1 es hidrógeno y Z_2 no es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, Z_1 es cloro y Z_2 no es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, Z_1 es metilo y Z_2 no es hidrógeno o metilo.

En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo opcionalmente sustituido, un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido, un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido o un alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o varios de modo independiente seleccionados R^{z4}, en donde cada R^{z4} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales está opcionalmente sustituido con uno a tres R^{z4} seleccionados de modo independiente, en donde cada R^{z4} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno a dos

R^{z4} seleccionados de modo independiente, en donde cada R^{z4} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con un R^{z4}, en donde R^{z4} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno a tres R^{z4}, en donde cada R^{z4} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con un R^{z4}, en donde R^{z4} tiene los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, hidroxilo, halógeno, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, cicloalifático de 5 ó 6 miembros o heterociclilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados de modo independiente, en donde cada R^{z5} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z6} tiene los valores descritos en

la presente. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, halógeno, ciano, alifático C_{1-4} o fluoroalifático C_{1-4}. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino, ciclopropilo o fenilo. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, etino, ciclopropilo o fenilo. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, cloro, bromo, fluoro, metilo, etilo o trifluorometilo. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{z4} es, de modo independiente, cloro, bromo, yodo o metilo.

En algunas formas de realización, cada R^{z5} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, cada R^{z5} es, de modo independiente, hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{z5} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{z5} es metilo. En algunas formas de realización, cada R^{z5} es, de modo independiente, metilo o etilo.

En algunas formas de realización, R^{z6} es alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{z6} es metilo. En algunas formas de realización, R^{z6} es metilo o etilo.

En algunas formas de realización, (a) Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros opcionalmente sustituido o un arilo o heteroarilo de 10 miembros opcionalmente sustituido para formar un grupo tricíclico;

O (b) Z_2 es L–R^e en donde L y R^e tienen los valores descritos en la presente;

O (c) Z_2 es hidrógeno.

En algunas formas de realización, (a) Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros o un arilo o heteroarilo de 10 miembros para formar un grupo tricíclico;

en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente;

O

(b) Z_2 es $L-R^e$ en donde L es $-L_1-$, $-V_1-L_2-$ o $-L_1-V_1-L_2-$;

R^e es:

(i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, halógeno o alifático C_{1-4},

siempre que R^e no sea hidrógeno si R^f y $R^{f'}$ están presentes y forman un anillo;

o (ii) un anillo seleccionado de cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el anillo R^e o los anillos están opcionalmente sustituidos con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente;

L_1 es una cadena de alquileno C_{1-3} en donde 1 ó 2 átomos de carbono saturados están opcionalmente sustituidos con $(R^f)(R^{f'})$ y en donde hay opcionalmente uno o dos grados de insaturación;

V_1 es $-S-$, $-O-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$ o $-N(R^g)-$, en donde R^g tiene los valores descritos en la presente;

L_2 es una cadena de alquileno C_{0-2} en donde un átomo de carbono saturado está opcionalmente sustituido con $(R^f)(R^{f'})$;

en donde R^f y $R^{f'}$ tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, (a) Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros o un arilo o heteroarilo de 10 miembros para formar un grupo tricíclico;

en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-S-$alifático C_{1-4}, $-S-$fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, –

$N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2–R^{z9}, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y el sistema de anillos está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o heterociclo de 4 a 6 miembros;

cada aparición de R^{z7} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada aparición de R^{z8} es, de modo independiente, alquilo C_{1-4};

T_2 es una cadena de alquileno C_1–C_2; y

R^{z9} es ciano, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ o $-C(O)N(R^{z7})_2$;

O

(b) Z_2 es L–R^e en donde:

(i) R^e es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$ o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, halógeno o alifático C_{1-4},

siempre que R^e no sea hidrógeno si R^f y $R^{f'}$ están presentes y forman un anillo;

o (ii) R^e es un anillo seleccionado de 6 miembros arilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7

miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, estando R^e opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, S–alifático C_{1-4}, S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2–R^{z9}, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y que está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o un heterociclo de 4 a 6 miembros espirocíclico;

cada aparición de R^{z7} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

cada aparición de R^{z8} es, de modo independiente, alquilo C_{1-4};

T_2 es una cadena de alquileno C_1–C_2; y

R^{z9} es ciano, $-NO_2$, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ o $-C(O)N(R^{z7})_2$.

En algunas formas de realización, (a) Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros o un arilo o heteroarilo de 10 miembros para formar un grupo tricíclico;

en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros fusionado con

(i) un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico; o

(ii) un heteroarilo de 9 miembros o un arilo o heteroarilo de 10 miembros para formar un grupo tricíclico;

en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, –S–alifático C_{1-4}, –S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2-R^{z9}, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un

arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y el sistema de anillos está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o heterociclo de 4 a 6 miembros;

en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es un sistema de anillos que tiene un heterociclilo de 5 a 7 miembros con 1–2 heteroátomos o un cicloalifático de 5 a 7 miembros fusionado con un heteroarilo de 5 miembros o un arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico; en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, –S–alifático C_{1-4}, –S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, $T_2–R^{z9}$, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y el sistema de anillos está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un

carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o un heterociclo de 4 a 6 miembros espirocíclico;

en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z8}, T_2, R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es un heterociclilo de 6 miembros, donde el heterociclilo contiene 1 átomo de N u O, fusionado con un anillo arilo o heteroarilo de 6 miembros para formar un grupo bicíclico, en donde el sistema de anillos está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, –S–alifático C_{1-4}, –S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2–R^{z9}, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y el sistema de anillos está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o heterociclo de 4 a 6 miembros; en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, R^{z7} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{z7} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{z7} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{z7} es metilo. En algunas formas de realización, R^{z7} es metilo o etilo.

En algunas formas de realización, R^{z8} es alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{z8} es metilo. En algunas formas de realización, R^{z8} es metilo o etilo.

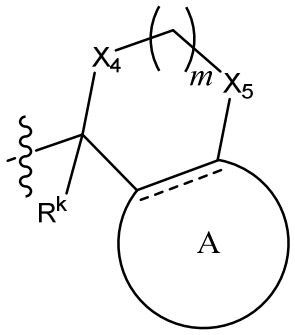
En algunas formas de realización, T_2 es una cadena de alquileno C_{1-2} opcionalmente sustituida. En algunas formas de realización, T_2 es una cadena de alquileno C_1–C_2 opcionalmente sustituida con 0–3 apariciones independientes de R^{t2}, en donde R^{t2} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, T_2 es una cadena de alquileno C_{1-2}. En algunas formas de realización, T_2 es $-CH_2-CH_2-$. En algunas formas de realización, T_2 es $-C(CH_3)_2-$. En algunas formas de realización, T_2 es $-CH_2-$.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{t2} es, de modo independiente, alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, cada aparición de R^{t2} es, de modo independiente,

metilo o etilo. En algunas formas de realización, R^{t2} es metilo.

En algunas formas de realización, R^{z9} es ciano, $-N(R^{z7})_2$, $-OR^{z7}$, $-C(O)R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$ o $-C(O)N(R^{z7})_2$, en donde R^{z7} y R^{z8} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es



(***a–i***)

en donde X_4, X_5, R^k, *m* y anillo A tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, R^k es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^k es deuterio. En algunas formas de realización, R^k es hidrógeno.

En algunas formas de realización, X_4 es S, O o $N(R^{n4})$, en donde R^{n4} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_4 es O o $N(R^{n4})$, en donde R^{n4}

tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_4 es $N(R^{n4})$, en donde R^{n4} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_4 es O o N(H). En algunas formas de realización, X_4 es O. En algunas formas de realización, X_4 es N(H).

En algunas formas de realización, R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{n4} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{n4} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, X_5 es O, C(O) o $C(R^{x5})(R^{x5}')$, en donde R^{x5} y R^{x5}' tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_5 es O. En algunas formas de realización, X_5 es $C(R^{x5})(R^{x5}')$. En algunas formas de realización, X_5 es CD_2. En algunas formas de realización, X_5 es O, C(O) o $C(R^{x5})(R^{x5}')$, en donde X_5 no sea O si X_4 es $N(R^{n4})$ o S. En algunas formas de realización, X_5 es CH_2.

En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} o R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros o un heterociclo espirocíclico de 4–6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de

O, N o S. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, fluoro, hidroxilo o alquilo C_{1-4} o R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros o heterociclo espirocíclico de 4–6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O, N o S. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, fluoro, hidroxilo o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo o metilo. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{x5}' es hidrógeno, halógeno o alquilo C_{1-4} o R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros o un heterociclo espirocíclico de 4–6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O, N o S, en donde R^{x5}' no es halógeno si R^{x5} es hidroxilo. En algunas formas de realización, R^{x5}' es hidrógeno, fluoro o alquilo C_{1-4} o R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros o un heterociclo espirocíclico de 4–6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O, N o S, en donde R^{x5}' no sea halógeno si R^{x5} es hidroxilo. En algunas formas de realización, R^{x5}' es hidrógeno, fluoro o

alquilo C_{1-4}, en donde R^{x5}' no es fluoro si R^{x5} es hidroxilo. En algunas formas de realización, R^{x5}' es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo, en donde R^{x5}' no sea fluoro si R^{x5} es hidroxilo. En algunas formas de realización, R^{x5}' es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo C_{1-4} y R^{x5}' es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo o metilo y R^{x5}' es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno o metilo y R^{x5}' es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{x5} es hidrógeno y R^{x5}' es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{x5} es fluoro y R^{x5}' es fluoro. En algunas formas de realización, R^{x5} es metilo y R^{x5}' es metilo. En algunas formas de realización, R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros o un heterociclo espirocíclico de 4–6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de O, N o S. En algunas formas de realización, R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un carbociclo espirocíclico de 3–6 miembros. En algunas formas de realización, R^{x5} y R^{x5}', tomados junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^{x5} y R^{x5}'

son, de modo independiente, hidrógeno o fluoro; o, junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo ciclopropilo.

En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros fusionado o arilo o heteroarilo de 6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, –S–alifático C_{1-4}, –S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, $T_2–R^{z9}$, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde R^{z7}, R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, el anillo A es un arilo o heteroarilo de 6 miembros fusionado con un heteroátomo y está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, –S–alifático C_{1-4}, –S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, $T_2–R^{z9}$, un

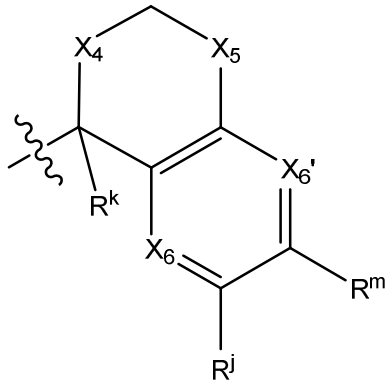
heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde R^{z7}, R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, el anillo A es un heteroarilo de 5 miembros fusionado o arilo o heteroarilo de 6 miembros y está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter–butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter–butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropilo o fenilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un arilo o heteroarilo de 6 miembros fusionado y está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter–butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter–butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropilo o fenilo.

En algunas formas de realización, el anillo A es un fenilo o piridilo fusionado y está opcionalmente sustituido con 1–3

apariciones independientes de cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, ciano, etino, ciclopropilo o fenilo. En algunas formas de realización, el anillo A es un arilo o heteroarilo de 6 miembros fusionado y está opcionalmente sustituido con 1-3 apariciones independientes de cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, ciano, dietilamino, etino, ciclopropilo o fenilo.

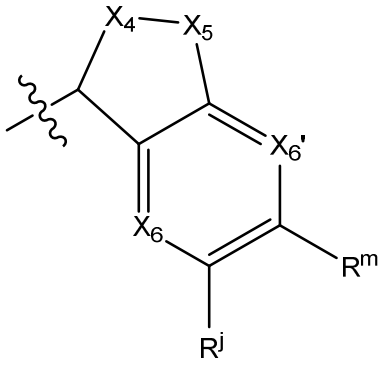
En algunas formas de realización, Z_2 es



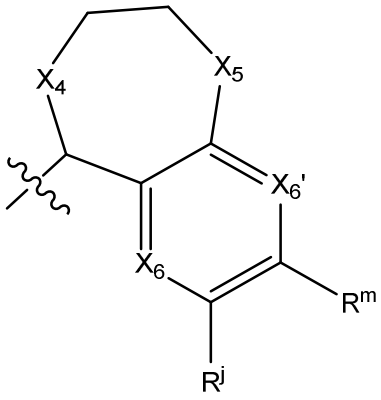
(***a-ii***)

en donde X_4, X_5, X_6, X_6', R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es



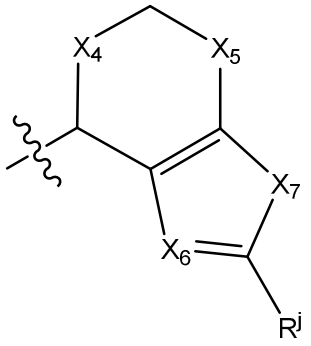
o



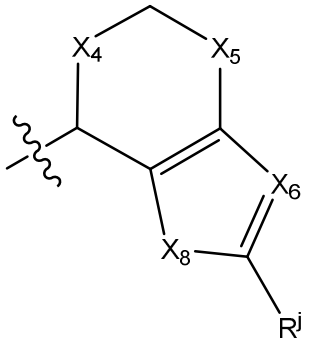
(***a–iii***) (***a–iv***)

en donde X_4, X_5, X_6, X_6', R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–iii***), en donde X_4, X_5, X_6, X_6', R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–iv***), en donde X_4, X_5, X_6, X_6', R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, Z_2 es



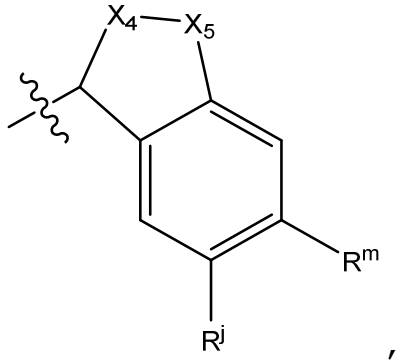
o



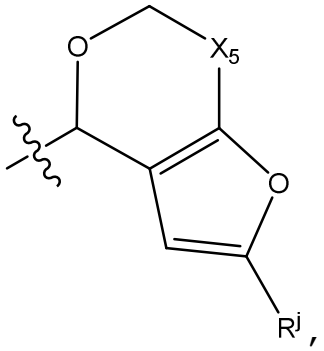
(***a–v***) (***a–vi***)

en donde X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–v***), en donde X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–vi***), en donde X_4, X_5, X_6, X_7, X_8 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_7 es O o S. En algunas formas de realización, X_8 es S o N(H).

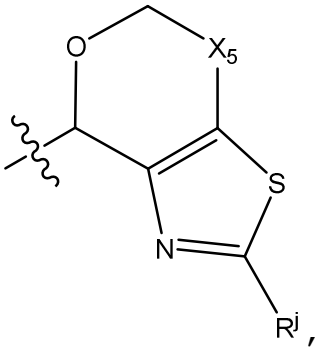
En algunas formas de realización, Z_2 es



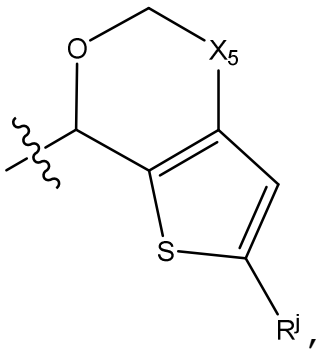
(***a–vii***),



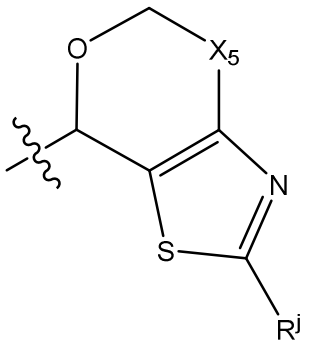
(***a–viii***),



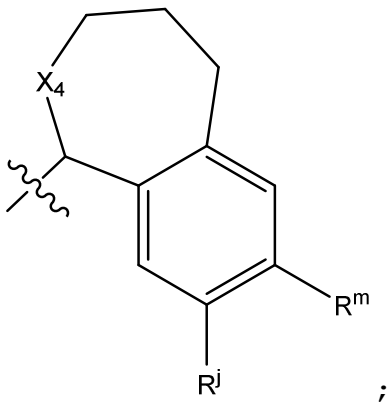
(***a–ix***),



(***a–x***),

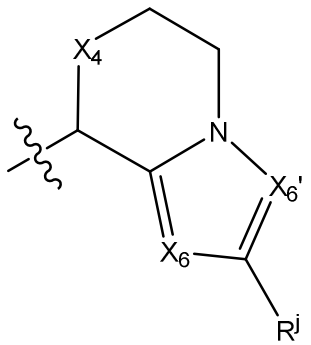


(***a–xi***) o



(***a–xii***);

en donde X_4, X_5, R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–vii***), en donde X_4, X_5, R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–viii***), en donde X_5 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–ix***), en donde X_5 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–x***), en donde X_5 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–xi***), en donde X_5 y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es (***a–xii***), en donde X_4, R^m y R^j tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, Z_2 es



(***a–xiii***)

en donde X_4, X_6, X_6' y R^j tienen los valores descritos en la

presente.

En algunas formas de realización, X_6 es N o $C(R^{x6})$, en donde R^{x6} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_6 es N o C(H). En algunas formas de realización, X_6 es N. En algunas formas de realización, X_6 es $C(R^{x6})$, en donde R^{x6} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_6 es C(H).

En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etino o ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{x6} es

hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo o metilo. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, X_6' es N o $C(R^{x6}')$, en donde R^{x6}' tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_6' es N o $C(R^{x6})$, en donde R^{x6} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_6' es N o C(H). En algunas formas de realización, X_6' es N. En algunas formas de realización, X_6' es $C(R^{x6}')$, en donde R^{x6}' tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_6' es C(H).

En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi,

difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etine o ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo o metilo. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo o metilo. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{x6}' es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, ter-butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino,

dietilamino, etine o ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^j es metilo, etilo, isopropilo, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$ o $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo o metilo. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^j es fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^j es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^j es fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^j es metilo. En algunas formas de realización, R^j es fluoro. En algunas formas de realización, R^j es cloro.

En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, cloro, bromo, fluoro, yodo, metilo, etilo, propilo, ter-

butilo, metoxi, etoxi, isopropoxi, ter-butoxi, difluorometilo, trifluorometilo, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluorometiltio, dimetilamino, dietilamino, etine o ciclopropilo. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, yodo o metilo. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^m es hidrógeno.

En algunas formas de realización, cada R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, de 3 a 6 miembros cicloalifático o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y al menos uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es, de modo independiente, hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o

$-C\equiv CH$; en donde al menos uno de R^{x6}, R^{x7}, R^{j} y R^{m} es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, de 3 a 6 miembros cicloalifático o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y al menos uno de R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es, de modo independiente, hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$; en donde al menos dos de R^{x6}, R^{x7}, R^{j} y R^{m} son hidrógeno. En algunas formas de realización, cada R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, de 3 a 6 miembros cicloalifático o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y al menos uno de R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R^{x6}, R^{x6}', R^{j} y R^{m} es, de modo independiente, hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo,

CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$; en donde al menos dos de R^{x6}, R^{x7}, R^j y R^m son hidrógeno.

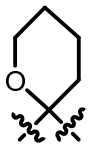
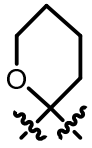
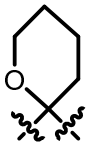
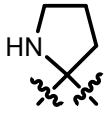
En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno; R^{x6}' es hidrógeno; y R^j y R^m son, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, de 3 a 6 miembros cicloalifático o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno; R^{x6}' es hidrógeno; y R^j y R^m son, de modo independiente, hidrógeno, cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, isopropilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno; R^{x6}' es hidrógeno; R^m es hidrógeno; y R^j es metilo, etilo, isopropilo, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$ o $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{x6} es hidrógeno; R^{x6}' es hidrógeno; R^m es hidrógeno; y R^j es hidrógeno, fluoro, cloro o metilo.

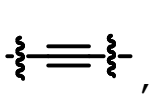
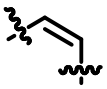
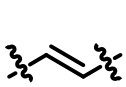
En algunas formas de realización, m es 0–2. En algunas formas de realización, m es 1–2. En algunas formas de realización, m es 0–1. En algunas formas de realización, m es 0. En algunas

formas de realización, m es 1. En algunas formas de realización, m is 2.

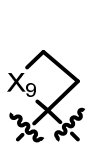
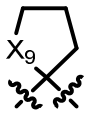
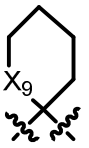
En algunas formas de realización, Z_2 es L-R^e.

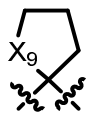
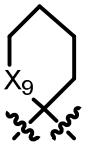
En algunas formas de realización, L es $-L_1-$, $-V_1-L_2-$ o $-L_1-V_1-L_2-$, en donde L_1, V_1 y L_2 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, L es $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C(=CH_2)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-CH_2-$ o $-C(O)-C(R^f)(R^{f'})-$, en donde R^f, $R^{f'}$ y R^g tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, L es $-C(R^f)(R^{f'})-$, $-S-$, $-C(=O)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-O-$, $-C(R^f)(R^{f'})-S-$, $-C(R^f)(R^{f'})-N(R^g)-$, $-C(R^f)(R^{f'})-CH_2-$ o $-C(R^f)(R^{f'})-C\equiv C-$, en donde R^f, $R^{f'}$ y R^g tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, L es $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-C(OH)(CH_3)-$, $-CH(NH_2)-$, $-C(CH_3)(NH_2)-$, $-CH_2-CH_2-$, $-S(O)-$,  ,  o  . En algunas formas de realización, L es $-CH(OH)-$ o $-C(OH)(CH_3)-$. En algunas formas de realización, L es $-CH(NH_2)-$ o $-C(CH_3)(NH_2)-$. En algunas formas de realización, L es $-CH(OH)-$ o $-CH(NH_2)-$. En algunas formas de realización, L es $-C(CH_3)(OH)-$ o $-C(CH_3)(NH_2)-$. En algunas formas de realización, L es  ,  o  . En algunas formas de realización, L es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, L es $-CH(OH)-$. En algunas formas de realización, L es $-C(OH)(CH_3)-$. En algunas formas de realización, L es $-CH(NH_2)-$. En algunas formas de realización, L es $-C(CH_3)(NH_2)-$. En algunas formas de realización, L es $-CH_2-CH_2-$. En algunas formas de realización, L es $-S(O)-$. En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  . En algunas formas de realización, L es  .

En algunas formas de realización, L_1 es una cadena de alquileno C_{1-3} en donde 1 ó 2 átomos de carbono saturados están opcionalmente sustituidos con $(R^f)(R^{f'})$ y en donde hay opcionalmente uno o dos grados de insaturación, en donde R^f y $R^{f'}$ tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, L_1 es $-C(R^f)(R^{f'})-$, en donde R^f y $R^{f'}$ tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, L_1 es $-CH_2-$. En algunas formas de realización, L_1 es  ,  ,  o  .

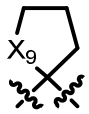
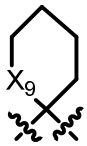
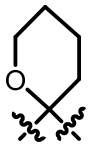
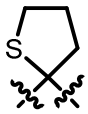
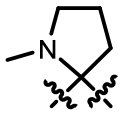
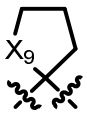
En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno; hidroxilo; $-N(R^h)(R^{h'})$; alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; $-O-$alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con $R^{f'}$ y el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=CH_2$, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, ciclopropilo o alifático C_{1-4}

opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$, en donde R^h y $R^{h'}$ tienen los valores descritos en la presente, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^f y $R^{f'}$ forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, $N(R^h)(R^{h'})$, $-OCH_3$, ciclopropilo o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^f y $R^{f'}$ forman  ,  o  , en donde X_9 tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, $N(R^h)(R^{h'})$, alcoxi C_{1-4}, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, cada R^f es hidrógeno.

En algunas formas de realización, cada R^{f}' es, de modo independiente, hidrógeno; alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; –O–alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo; o, junto con R^{f} y el átomo de carbono al que están unidos, forman $C=CH_2$, un carbociclo de 3 a 6 miembros o un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo; en donde si R^{f} es hidroxilo, R^{f}' no sea –O–alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, $-OCH_3$ o ciclopropilo. En algunas formas de realización, cada R^{f}' es, de modo independiente, hidrógeno, ciclopropilo o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$, o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^{f} y R^{f}' forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^{f} y R^{f}' form  ,  o  , en donde X_9 tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de

realización, cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$. En algunas formas de realización, cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo. En algunas formas de realización, cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En algunas formas de realización, cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, cada R^f' es hidrógeno.

En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, $N(R^h)(R^h')$, $-OCH_3$, ciclopropilo o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$; y cada R^f' es, de modo independiente, hidrógeno, ciclopropilo o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$, en donde al menos uno de R^f y R^f' comprende al menos un heteroátomo; o, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^f y R^f' forman un heterociclo de 4 a 6 miembros que comprende un heteroátomo seleccionado de N (que puede estar protonado o C_{1-4} alquilado), O o S, el heteroátomo opcionalmente ubicado inmediatamente adyacente al carbono cuaternario del heterociclo. En algunas formas de realización, junto con el

átomo de carbono al que están unidos, R^f y $R^{f'}$ forman  ,  o  , en donde X_9 tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^f y $R^{f'}$ forman  ,  ,  ,  ,  o  . En algunas formas de realización, junto con el átomo de carbono al que están unidos, R^f y $R^{f'}$ forman  , en donde X_9 tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, cada R^f es, de modo independiente, hidrógeno, hidroxilo, $N(R^h)(R^{h'})$, alcoxi C_{1-4}, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$; y cada $R^{f'}$ es, de modo independiente, hidrógeno, ciclopropilo o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo u $-OCH_3$. En algunas formas de realización, cada R^f y $R^{f'}$ es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_{1-4} o ciclopropilo; o se toman juntos para formar $=CH_2$. En algunas formas de realización, cada R^f y $R^{f'}$ es, de modo independiente, hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En algunas formas de

realización, cada R^f y $R^{f'}$ es, de modo independiente, hidrógeno o metilo.

En algunas formas de realización, R^h y $R^{h'}$ son cada uno, de modo independiente hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^h y $R^{h'}$ son cada uno, de modo independiente hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^h y $R^{h'}$ son cada uno hidrógeno. En algunas formas de realización, R^h es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^h es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^h es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^h es hidrógeno o alquilo C_{1-4} y $R^{h'}$ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^h es hidrógeno o metilo y $R^{h'}$ es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^h es metilo y $R^{h'}$ es metilo.

En algunas formas de realización, X_9 es O, $N(R^h)$ o S, en donde R^h tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, X_9 es O, N(H), $N(CH_3)$ o S. En algunas formas de realización, X_9 es O. En algunas formas de realización, X_9 es N(H). En algunas formas de realización, X_9 es $N(CH_3)$. En algunas formas de realización, X_9 es S.

En algunas formas de realización, V_1 es –S–, –O–, –S(O)–, –

$S(O)_2$–, –C(O)– o –$N(R^g)$–, en donde R^g tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, V_1 es –C(O)– o –$N(R^g)$–, en donde R^g tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, V_1 es –S–, –S(O)– o –$S(O)_2$–. En algunas formas de realización, V_1 es –O–.

En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno o alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno, metilo, etilo o isopropilo. En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^g es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^g es metilo.

En algunas formas de realización, L_2 es una cadena de alquileno C_{0-2} en donde un átomo de carbono saturado está opcionalmente sustituido con $(R^f)(R^{f'})$, en donde R^f y $R^{f'}$ tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, L_2 es –$C(R^f)(R^{f'})$–. En algunas formas de realización, L_2 es –CH_2–. En algunas formas de realización, L_2 es –CH_2–CH_2–. En algunas formas de realización, L_2 está ausente.

En algunas formas de realización, R^e es (i) hidrógeno, hidroxilo, halógeno, –CF_3 o un alifático C_{1-4} opcionalmente

sustituido, siempre que R^e no es hidrógeno si R^f y $R^{f'}$ están presentes y forman un anillo; o (ii) R^e es un anillo seleccionado de arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros opcionalmente sustituido, heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido, cicloalifático de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido o heterociclilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^e es hidrógeno, hidroxilo, halógeno, $-CF_3$ o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, halógeno o alquilo C_{1-4}, siempre que R^e no es hidrógeno si R^f y $R^{f'}$ están presentes y forman un anillo. En algunas formas de realización, R^e es hidroxilo, halógeno, $-CF_3$ o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, halógeno o alquilo C_{1-4}.

En algunas formas de realización, R^e es un anillo opcionalmente sustituido seleccionado de cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7

miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que es opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^e es un anillo seleccionado de cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el anillo R^e o anillos están opcionalmente sustituidos con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente.

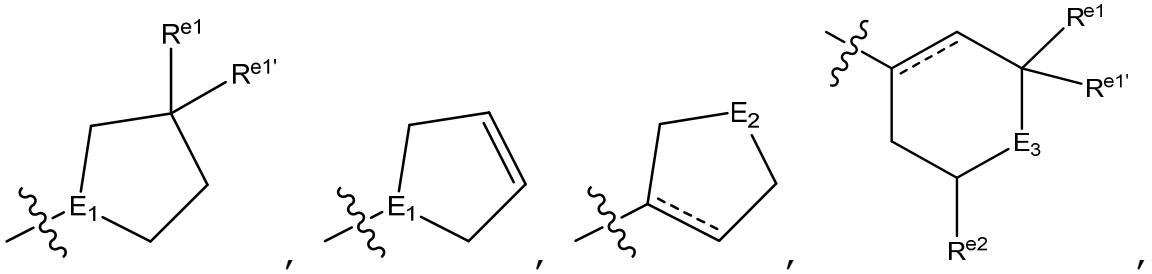
En algunas formas de realización, R^e es un anillo seleccionado de cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde te R^e ring o anillos están opcionalmente sustituidos con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, S–alifático C_{1-4}, S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, T_2–R^{z9}, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros,

un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y que está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es R^R que es opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, S–alifático C_{1-4}, S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, $T_2–R^{z9}$, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y que está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^R, R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

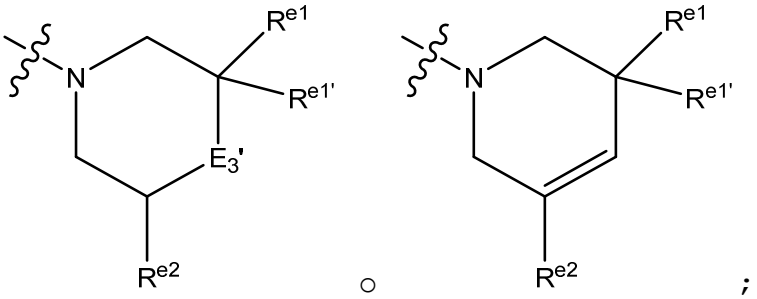
En algunas formas de realización, R^e es un anillo cicloalifático de 5 a 7 miembros o un heterociclilo de 5 a 7

miembros que sólo tiene un heteroátomo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido. En algunas formas de realización, R^e es un anillo cicloalifático de 5 a 7 miembros o un heterociclilo de 5 a 7 miembros que sólo tiene un heteroátomo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es un anillo cicloalifático de 5 a 7 miembros o un heterociclilo de 5 a 7 miembros que sólo tiene un heteroátomo, en donde el anillo está opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, S–alifático C_{1-4}, S–fluoroalifático C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)R^{z8}$, $-S(O)R^{z8}$, $-S(O)_2R^{z8}$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-OC(O)N(R^{z7})_2$, $-N(R^{z7})C(O)R^{z8}$, $-N(R^{z7})SO_2R^{z8}$, $-N(R^{z7})C(O)OR^{z8}$, $T_2–R^{z9}$, un heteroarilo de 5 a 6 miembros, un arilo de 6 miembros, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros; y que está opcionalmente sustituido en un carbono saturado con oxo, un carbociclo de 3 a 6 miembros espirocíclico o un heterociclo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente y R^{z8}, T_2 y R^{z9} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, R^e es



(b-i) , ***(b-ii)*** , ***(b-iii)*** , ***(b-iv)*** ,



(b-v) o ***(b-vi)*** ;

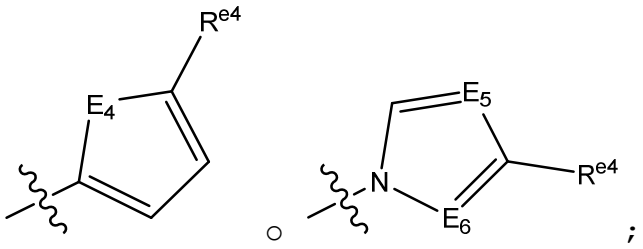
en donde E_1, E_2, E_3, E_3', R^{e1}, R^{e1}' y R^{e2} tienen los valores descritos en la presente y las líneas indican enlaces simples o dobles. En algunas formas de realización, R^e es (***b-i***), en donde E_1, R^{e1} y R^{e1}' tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es (***b-ii***), en donde E_1 tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es (***b-iii***), en donde E_2 tiene los valores descritos en la presente y las líneas indican enlaces simples o dobles. En algunas formas de realización, R^e es (***b-iv***), en donde E_3, R^{e1}, R^{e1}' y R^{e2} tienen

los valores descritos en la presente y las líneas indican enlaces simples o dobles. En algunas formas de realización, R^e es (***b-v***), en donde E_3', R^{e1}, R^{e1}' y R^{e2} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es (***b-vi***), en donde R^{e1}, R^{e1}' y R^{e2} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, E_1 es N o C(H). En algunas formas de realización, E_2 es O, S o CH_2. En algunas formas de realización, E_3 es O, S, N(R^{e3}) o C(H)(R^{e3}), en donde R^{e3} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, E_3' es O, N(R^{e3}) o C(H)(R^{e3}), en donde R^{e3} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{e1} y R^{e1}' son cada uno, de modo independiente hidrógeno o fluoro. En algunas formas de realización, R^{e2} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{e3} es hidrógeno o metilo.

En algunas formas de realización, R^e es un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el anillo R^e o anillos están opcionalmente sustituidos. En algunas formas de realización, R^e es un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, que está opcionalmente

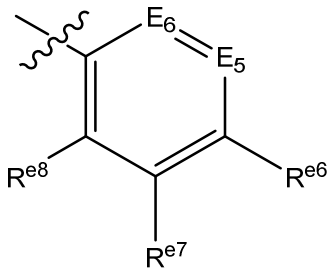
fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el anillo R^e o anillos están opcionalmente sustituidos con n apariciones de R^2, en donde n y R^2 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, que está opcionalmente fusionado con un segundo arilo de 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros, cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde el anillo R^e o anillos están opcionalmente sustituidos con 1–3 apariciones independientes de halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$ o un cicloalifático de 3 a 6 miembros o heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde cada R^{z7} de modo independiente tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es un arilo de 6 miembros o heteroarilo de 5 a 6 miembros, que es opcionalmente sustituido con 1–3 apariciones independientes de cloro, fluoro, bromo, yodo, metilo, etilo, ciano, ciclopropilo, CF_3, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$ o $-C\equiv CH$.

En algunas formas de realización, R^e es



(b-vii) o ***(b-viii)***;

en donde E_4, E_5, E_6 y R^{e4} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es (***b-vii***), en donde E_4 y R^{e4} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es (***b-viii***), en donde E_5, E_6 y R^{e4} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^e es



(***b-ix***)

en donde E_5, E_6, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, E_4 es S, O o N(R^{n4}), en donde R^{n4} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, E_4 es S u O. En algunas formas

de realización, E_4 es S. En algunas formas de realización, E_4 es O.

En algunas formas de realización, R^{e4} es hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, bromo, yodo, ciano o $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{e4} es hidrógeno, metilo, cloro, fluoro, ciano o $-CF_3$. En algunas formas de realización, R^{e4} es hidrógeno, metilo, cloro o fluoro. En algunas formas de realización, R^{e4} es hidrógeno o metilo. En algunas formas de realización, R^{e4} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, E_5 es N o $C(R^{e5})$, en donde R^{e5} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, E_5 es $C(R^{e5})$, en donde R^{e5} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, E_5 es N o C(H). En algunas formas de realización, E_5 es C(H). En algunas formas de realización, E_5 es N.

En algunas formas de realización, R^{e5} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e5} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e5} es hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, R^{e5} es

hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e5} es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e5} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, E_6 es N o C(H). En algunas formas de realización, E_6 es N. En algunas formas de realización, E_6 es C(H).

En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{e7} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e7} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e7} es hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, R^{e7} es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e7} es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro. En algunas formas de

realización, R^{e7} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-SCH_3$, $-OCH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$, $-OCF_2H$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$. En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno o halógeno. En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno, metilo, fluoro o cloro. En algunas formas de realización, R^{e8} es hidrógeno.

En algunas formas de realización, cada uno de R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$; en donde al menos uno de R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} es hidrógeno. En algunas formas de realización, cada uno de R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$, $-CF_3$ o $-C\equiv CH$; en donde al menos dos de R^{e5}, R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, fluoro o cloro; R^{e7} es hidrógeno, fluoro o cloro; y R^{e8} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$ o ciano; en donde al menos uno de R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^{e6} es hidrógeno, fluoro o cloro; R^{e7} es hidrógeno, fluoro o

cloro; y R^{e8} es hidrógeno, halógeno, metilo, $-OCH_3$ o ciano; en donde al menos dos de R^{e6}, R^{e7} y R^{e8} son hidrógeno.

En algunas formas de realización, R^R es furanilo, tienilo, pirrolilo, oxazolilo, tiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, triazolilo, tiadiazolilo, fenilo, naftilo, piranilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, indolizinilo, imidazopiridilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzotienilo, benzofuranilo, benzoxazolilo, benzodioxolilo, benztiadiazolilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 4H-furo[3,2-b]pirrolilo, pirazolopirimidinilo, purinilo, quinolilo, isoquinolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidronaftiridinilo, tetrahidroisoquinolinilo, cinnolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo, pteridinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, tetrahidrotienilo, indanilo, tetrahidroindazolilo, pirrolidinilo, pirrolidonilo, piperidinilo, pirrolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, quinuclidinilo, fenantridinilo, tetrahidronaftilo, oxodihidropiridilo, indolinilo, benzodioxanilo, cromanilo, oxetanilo, ciclopropilo,

ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo, ciclooctenilo, biciclohexanilo, azabiciclooctanilo, oxabiciclooctanilo, biciclononilo, biciclooctanilo o adamantilo. En algunas formas de realización, R^R es furanilo, tienilo, fenilo, naftilo, piridilo, benzotienilo, benzofuranilo, ciclohexilo o ciclohexenilo.

En algunas formas de realización, Z_2 es hidrógeno. En algunas formas de realización, Z_2 es cloro y Z_1 no es hidrógeno, halógeno, metilo ni ciano.

En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno o, junto con el oxígeno al que está unido, forma un profármaco. En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno o $-C(O)-R^{bx}$, en donde R^{bx} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^b es hidrógeno. En algunas formas de realización, R^b es $-C(O)-R^{bx}$, en donde R^{bx} tiene los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, R^{bx} es alquilo C_{1-4}, $-CH(R^{by})-NH_2$, pirrolidinilo o $-L_b-OPO_3H_2$, en donde L_b y R^{by} tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{bx} es $-CH(R^{by})-NH_2$ en donde R^{by} tiene

los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{bx} es $-L_b-OPO_3H_2$, en donde L_b tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, R^{bx} es alquilo C_{1-4}.

En algunas formas de realización, R^{by} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, fenolilo, imidazolilo, carboxilo, amino, guanidino, $-SCH_3$, $-C(O)NH_2$ o indolilo. En algunas formas de realización, R^{by} es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo, fenilo, carboxilo, amino o $-C(O)NH_2$. En algunas formas de realización, R^{by} es alquilo C_{1-4}. En algunas formas de realización, R^{by} es metilo, etilo, isopropilo, propilo, butilo o isobutilo. En algunas formas de realización, R^{by} es metilo, etilo, isopropilo o isobutilo. En algunas formas de realización, R^{by} es metilo. En algunas formas de realización, R^{by} es etilo. En algunas formas de realización, R^{by} es isopropilo. En algunas formas de realización, R^{by} es isobutilo.

En algunas formas de realización, L_b es un ligador bivalente seleccionado de alquileno C_{1-4} o $-(CH_2)_{n1}$-fenilen-$(CH_2)_{n2}-$ donde n1 es 0 ó 1 y n2 es 1 ó 2. En algunas formas de realización, L_b es alquileno C_{1-4}. En algunas formas de realización, L_b es metileno C_{1-4}. En algunas formas de realización, L_b es etileno

C_{1-4}. En algunas formas de realización, L_b es $-(CH_2)_{n1}$-fenilen-$(CH_2)_{n2}$- donde n1 es 0 ó 1 y n2 es 1 ó 2. En algunas formas de realización, L_b es -fenilen-$(CH_2)_{n2}$- donde n2 es 1 ó 2. En algunas formas de realización, L_b es $-CH_2$-fenilen-$(CH_2)_{n2}$- donde n2 es 1 ó 2. En algunas formas de realización, L_b es $-(CH_2)_{n1}$-fenilen-CH_2- donde n1 es 0 ó 1. En algunas formas de realización, L_b es $-(CH_2)_{n1}$-fenilen-$(CH_2)_{n2}$- donde n1 es 0 ó 1 y n2 es 2.

En algunas formas de realización, al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o todos los siguientes son verdaderos: Y es -O-; R^a es hidroxilo; $R^{a'}$ es hidrógeno; R^c es hidrógeno; X_1 es N; R^d es hidrógeno; o X_3 es C(H). En algunas formas de realización, al menos uno, al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis o todos los siguientes son verdaderos: Y es -O-; R^a es hidrógeno; $R^{a'}$ es hidrógeno; R^c es hidrógeno; X_1 es N; R^d es hidrógeno; o X_3 es C(H).

En algunas formas de realización, n es 1-5. En algunas formas de realización, n es 1-4. En algunas formas de realización, n es 1-3. En algunas formas de realización, n es 1-2. En algunas formas de realización, n es 1.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{2a}$, $-T_3-R^{2d}$, $-T_3-R^{2a}$ o $-V_2-T_3-R^{2d}$, en donde R^{2a}, T_3, R^{2d}, V_2 y T_3 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{2a}$ o T_3-R^{2a}, en donde R^{2a} y T_3 tienen los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, cada aparición de R^2 es, de modo independiente, $-R^{2a}$, en donde R^{2a} tiene los valores descritos en la presente. En algunas formas de realización, cada aparición de R^2 es, de modo independiente, halógeno, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, alifático C_{1-6} o fluoroalifático C_{1-6}, en donde R^{2b} y R^{2c} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{2a} es, de modo independiente, halógeno, $-CN$, $-NO_2$, $-R^{2c}$, $-N(R^{2b})_2$, $-OR^{2b}$, $-SR^{2c}$, $-S(O)R^{2c}$, $-S(O)_2R^{2c}$, $-C(O)R^{2b}$, $-C(O)OR^{2b}$, $-C(O)N(R^{2b})_2$, $-S(O)_2N(R^{2b})_2$, $-OC(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})C(O)R^{2b}$, $-N(R^{2e})SO_2R^{2c}$, $-N(R^{2e})C(O)OR^{2b}$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2b})_2$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2b})_2$ o $-Si(R^{2c})_3$ o un alifático C_{1-6} o haloalifático C_{1-6}, en donde R^{2b}, R^{2c} y R^{2e} tienen los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{2b} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de alifático C_{1-6}, haloalifático C_{1-6}, cicloalifático de 3 a 10

miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre o dos apariciones de R^{2b}, tomadas junto con un átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un heterociclilo de 4 a 7 miembros con 0–1 heteroátomos más seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{2c} es, de modo independiente, un grupo seleccionado de alifático C_1-C_6, haloalifático C_1–C_6, cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo de 6 a 10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{2d} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo seleccionado de cicloalifático de 3 a 10 miembros, heterociclilo de 4 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre, arilo de 6 a

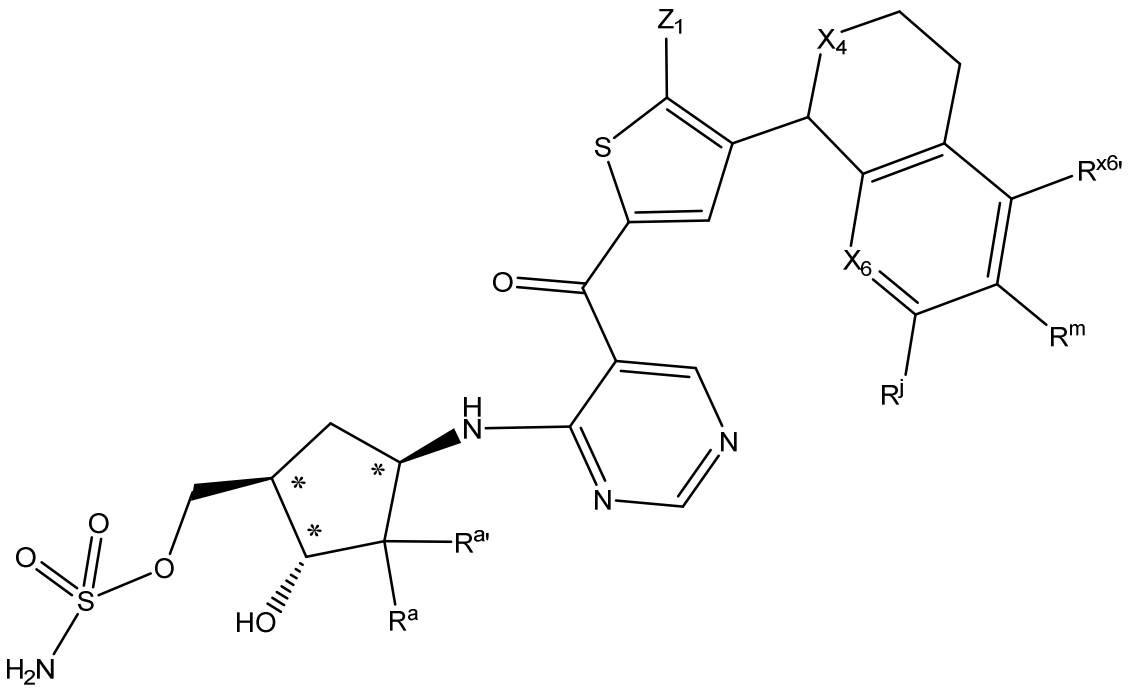
10 miembros o heteroarilo de 5 a 10 miembros con 1–5 heteroátomos seleccionados, de modo independiente, de nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas formas de realización, cada aparición de R^{2e} es, de modo independiente, hidrógeno o un grupo alifático C_{1-6}.

En algunas formas de realización, cada aparición de V_2 es, de modo independiente, $-N(R^{2e})-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^{2e})-$, $-S(O)_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})C(O)-$, $-N(R^{2e})SO_2-$, $-N(R^{2e})C(O)O-$, $-N(R^{2e})C(O)N(R^{2e})-$, $-N(R^{2e})SO_2N(R^{2e})-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^{2e})-O-$, en donde R^{2e} tiene los valores descritos en la presente.

En algunas formas de realización, cada aparición de T_3 es una cadena de alquileno C_{1-6} en donde la cadena de alquileno está opcionalmente interrumpida por $-N(R^4)-$, $-O-$, $-S-$, $-S(O)-$, $-S(O)_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)O-$, $-C(O)N(R^4)-$, $-S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)C(O)-$, $-N(R^4)SO_2-$, $-N(R^4)C(O)O-$, $-N(R^4)C(O)N(R^4)-$, $-N(R^4)S(O)_2N(R^4)-$, $-OC(O)-$ o $-C(O)N(R^4)-O-$ o en donde T_3 o una porción de él opcionalmente forma parte de un cicloalifático de 3 a 7 miembros o heterociclilo de 4 a 7 miembros, en donde R^4 es hidrógeno o un grupo alifático C_{1-4}.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***X–a***):



;

(***X–a***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde:

configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta;

R^a es hidrógeno y R^a' es hidrógeno; R^a es hidrógeno y R^a' es fluoro; R^a es fluoro y R^a' es fluoro; o R^a es OH y R^a' es hidrógeno;

Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ o –

$S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o varios de modo independiente seleccionados R^{z4};

R^{z4} es hidroxilo, halógeno, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, cicloalifático de 5 ó 6 miembros o heterociclilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados de modo independiente;

cada R^{z5} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^{z6} es alquilo C_{1-4};

X_4 es O o $N(R^{n4})$;

R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X_6 es N o $C(R^{x6})$;

cada uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2NR^{z7}$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde al menos uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es hidrógeno; y

cada R^{z7} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En algunas de tales formas de realización descritas directamente con anterioridad:

Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano o alifático C_{1-4} opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados, de modo independiente;

X_4 es O o N(H);

X_6 es N o C(H);

R^{x6}' es hidrógeno;

R^m es hidrógeno, fluoro o cloro; y

R^j es metilo, etilo, isopropilo, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$ o $-CF_3$.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (*I*) es:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) es:

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

O una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, se proporciona una entidad química que es

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil
I-16a	sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-18b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-22b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-248a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-24a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-251a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

I-252b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-253a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-254b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-255b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato or [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato;
I-259a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-261b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-263a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-264b	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-266b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil

I-268b sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

I-269a hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil

I-270b sulfamato o {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato;

[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-

I-271a hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

I-277a hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

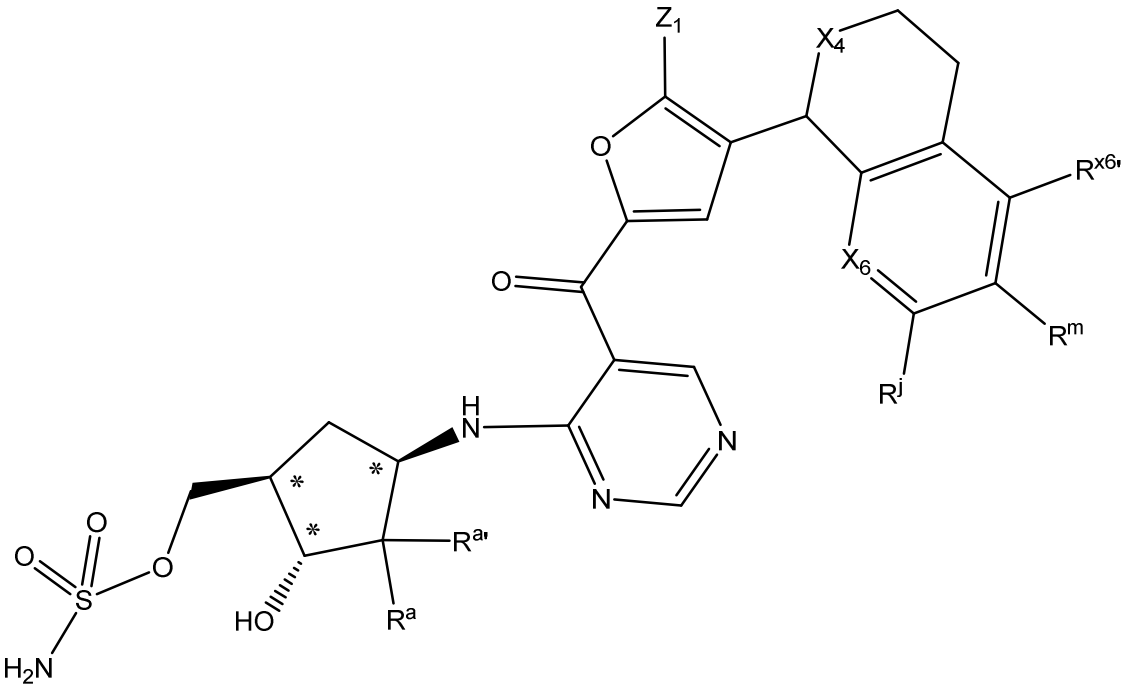
[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil

I-282b sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-285a	
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-6a	
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato;
I-9a	

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En algunas formas de realización, la entidad química de la fórmula (***I***) está representada por la fórmula (***X–b***):



(***X–b***)

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

en donde:

configuraciones estereoquímicas representadas en posiciones con asterisco indican la estereoquímica absoluta;

R^a es hidrógeno y R^a' es hidrógeno; R^a es hidrógeno y R^a' es fluoro; R^a es fluoro y R^a' es fluoro; o R^a es OH y R^a' es hidrógeno;

Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano, R^{z3}, $-S-R^{z3}$, $-S(O)-R^{z3}$ o $-S(O)_2-R^{z3}$;

R^{z3} es un fenilo, cicloalifático de 5 a 7 miembros, heterociclilo de 5 a 7 miembros o alifático C_{1-4}, cualquiera de los cuales puede estar sustituido con uno o varios de modo

independiente seleccionados R^{z4};

R^{z4} es hidroxilo, halógeno, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$, $-C(O)R^{z6}$, $-C(O)_2R^{z5}$, cicloalifático de 5 ó 6 miembros o heterociclilo o un fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados de modo independiente;

cada R^{z5} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4};

R^{z6} es alquilo C_{1-4};

X_4 es O o $N(R^{n4})$;

R^{n4} es hidrógeno o alquilo C_{1-4};

X_6 es N o $C(R^{x6})$;

cada uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es, de modo independiente, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, ciano, alifático C_{1-4}, fluoroalifático C_{1-4}, alcoxi C_{1-4}, fluoroalcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z7})_2$, $-C(O)_2R^{z7}$, $-C(O)N(R^{z7})_2$, $-S(O)_2N(R^{z7})_2$, $-CH_2-OR^{z7}$, $-CH_2N(R^{z7})_2$, un cicloalifático de 3 a 6 miembros o un heterociclilo de 4 a 6 miembros, en donde al menos uno de R^{x6}, R^{x6}', R^j y R^m es hidrógeno; y

cada R^{z7} es, de modo independiente, hidrógeno o alquilo C_{1-4}.

En algunas de tales formas de realización descritas directamente con anterioridad:

Z_1 es hidrógeno, halógeno, ciano o alifático C_{1-4}

opcionalmente sustituido con uno o varios hidroxilo, alcoxi C_{1-4}, $-N(R^{z5})_2$ o fenilo opcionalmente sustituido con uno o varios halógenos seleccionados, de modo independiente;

X_4 es O o N(H);

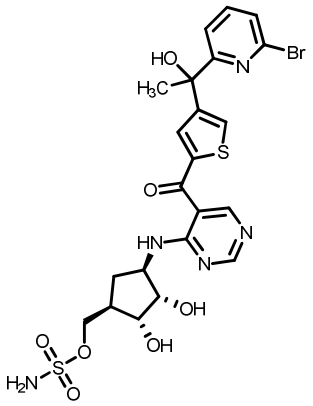
X_6 es N o C(H);

R^{x6}' es hidrógeno;

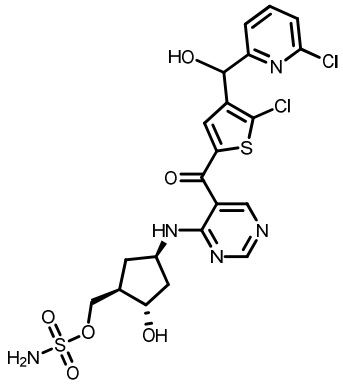
R^m es hidrógeno, fluoro o cloro; y

R^j es metilo, etilo, isopropilo, hidrógeno, fluoro, cloro, bromo, ciclopropilo, $-C\equiv CH$ o $-CF_3$.

Los ejemplos representativos de las entidades químicas de la fórmula (***I***) se muestran más abajo en la Tabla 1.



I–1



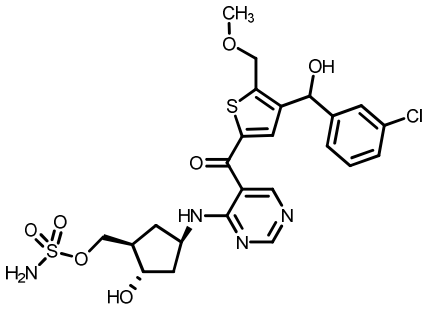
I–2

I–1a

I–2a

I–1b

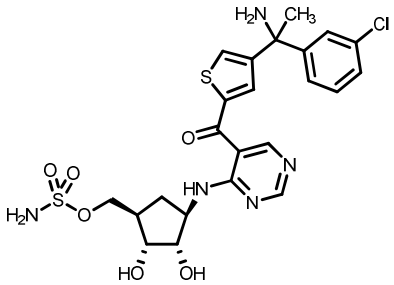
I–2b



I-7

I-7a

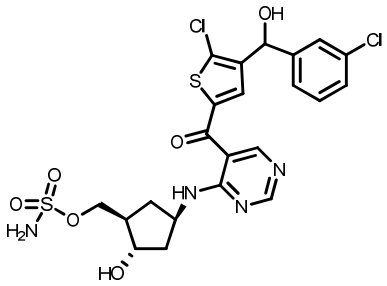
I-7b



I-8

I-8a

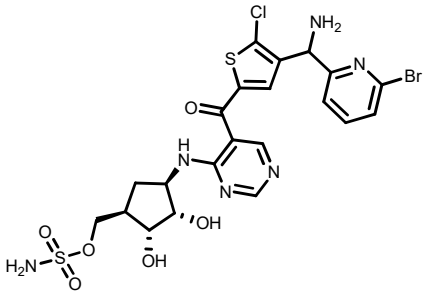
I-8b



I-9

I-9a

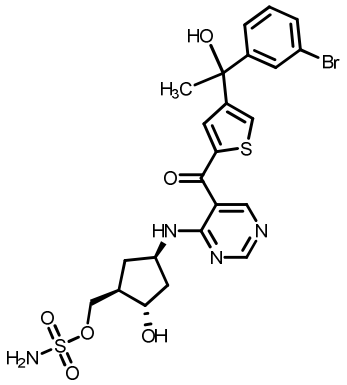
I-9b

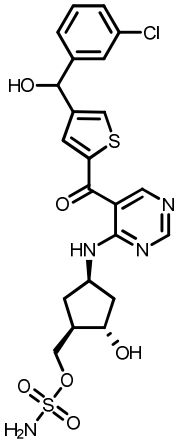


I-10

I-10a

I-10b





I-3

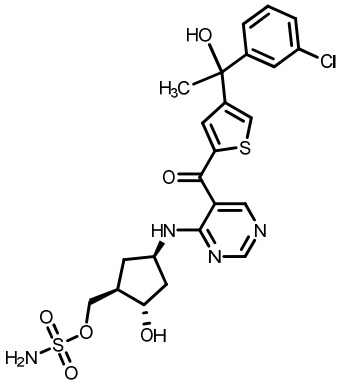
I-3a

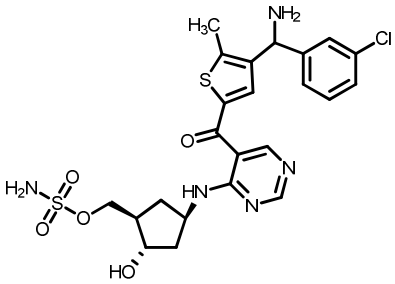
I-3b

I-4

I-4a

I-4b





I-5

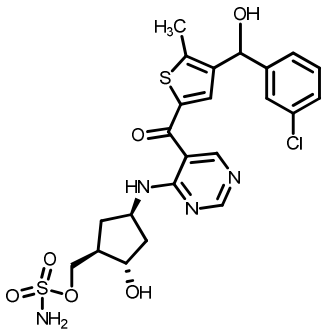
I-5a

I-5b

I-6

I-6a

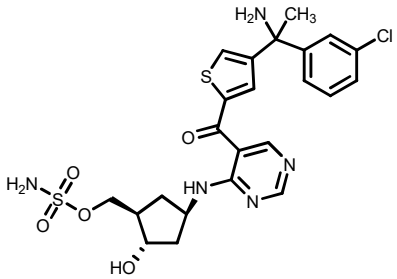
I-6b



I–11

I–11a

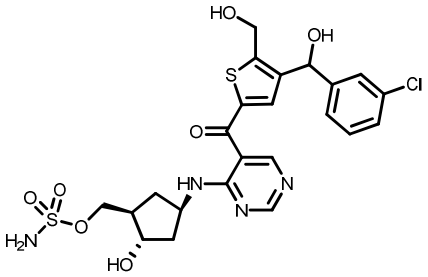
I–11b



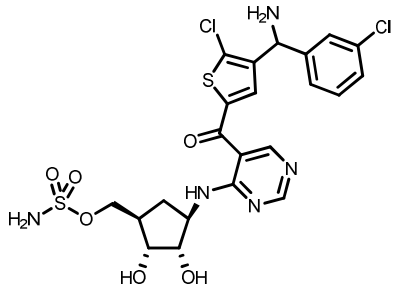
I–12

I–12a

I–12b

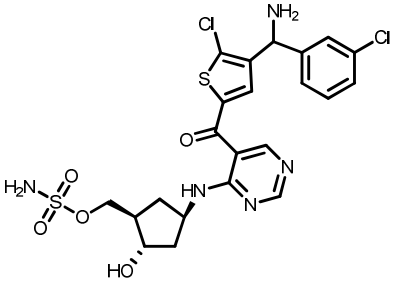


I–13



I–14a

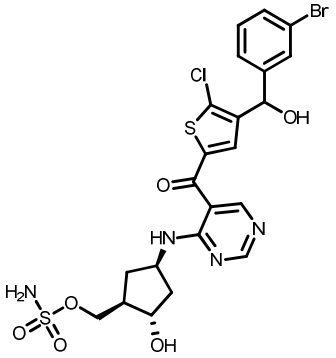
I–14b



I-15

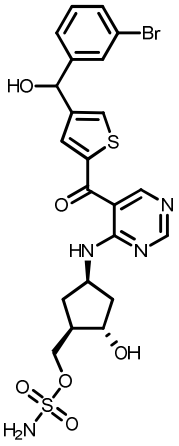
I-15a

I-15b

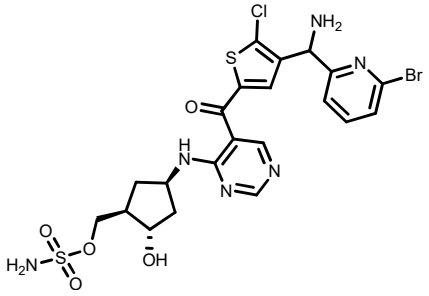


I-16a

I-16b



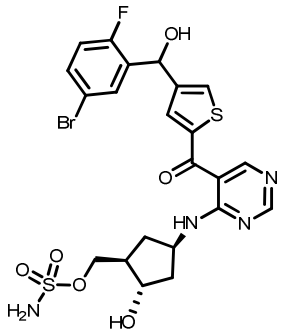
I-17



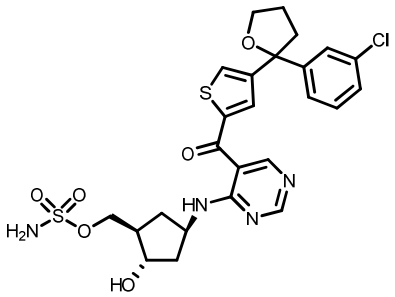
I-18

I-18a

I-18b



I-19

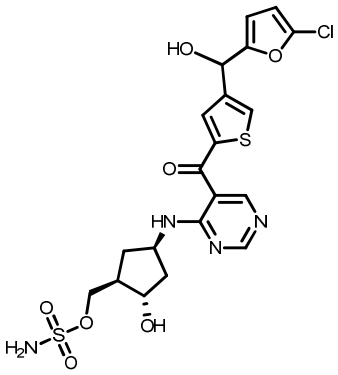


I-20a

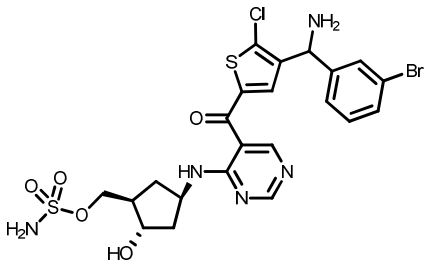
I-19a

I-20b

I-19b



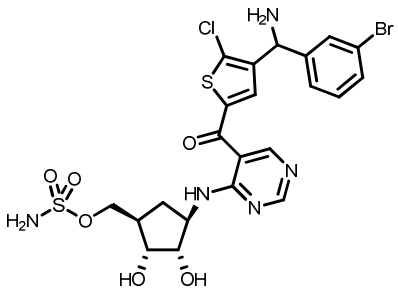
I-21



I-22

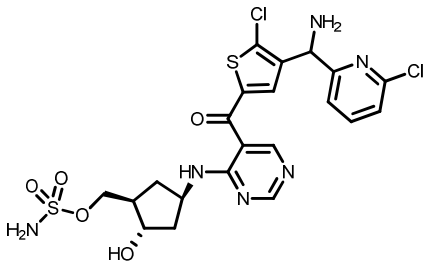
I-22a

I-22b



I-24a

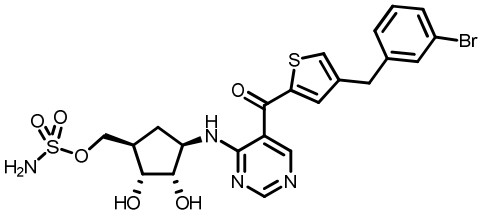
I-24b



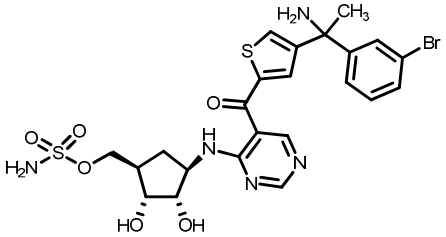
I-25

I-25a

I-25b

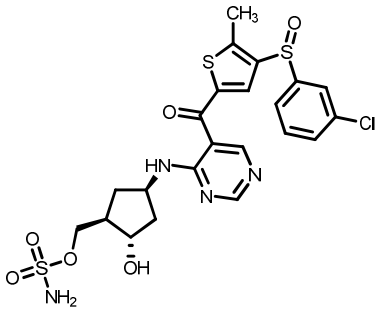


I-26



I-27a

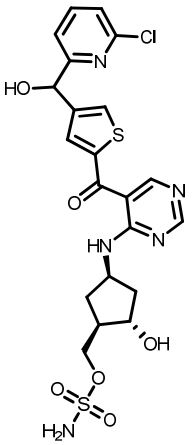
I-27b



I-28

I-28a

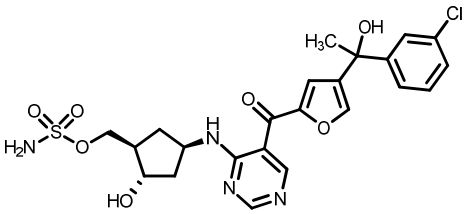
I-28b



I-29

I-29a

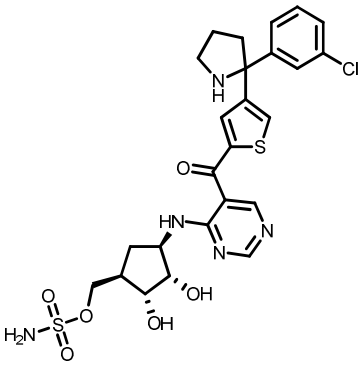
I-29b



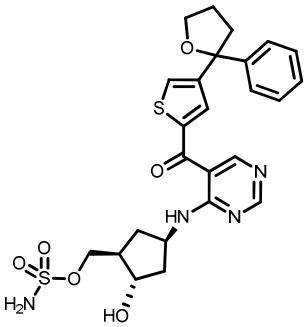
I-30

I-30a

I-30b



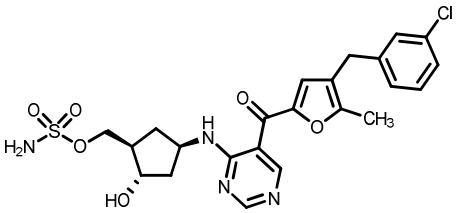
I-31



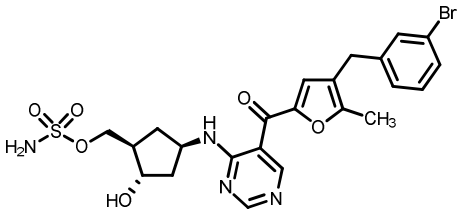
I-32

I-32a

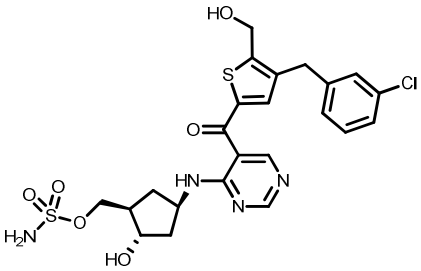
I-32b



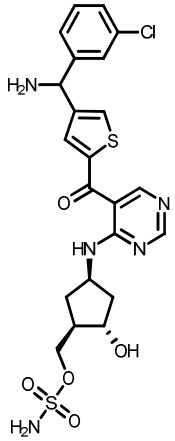
I-33



I-34



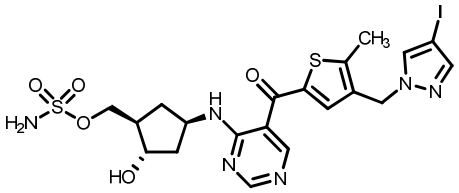
I-35



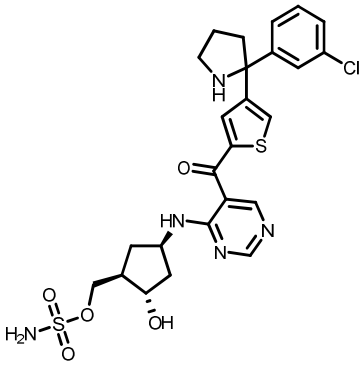
I-36

I-36a

I-36b



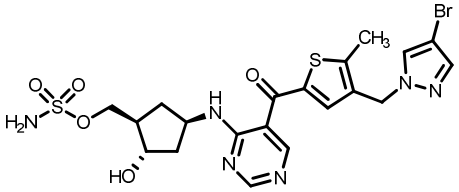
I–37



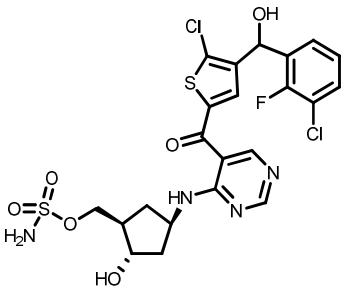
I–38

I–38a

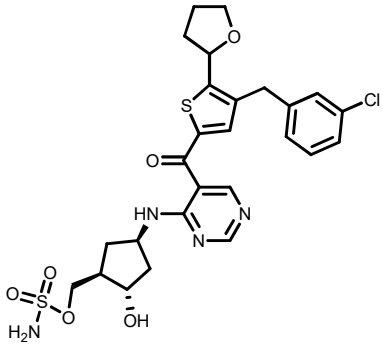
I–38b

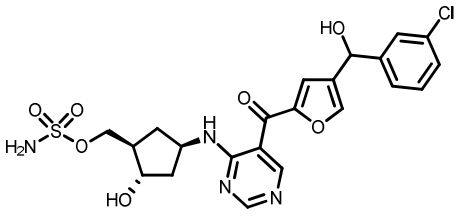


I–39



I–40





I-41

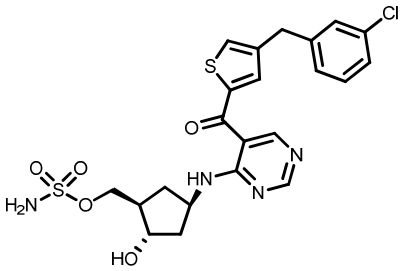
I-41a

I-41b

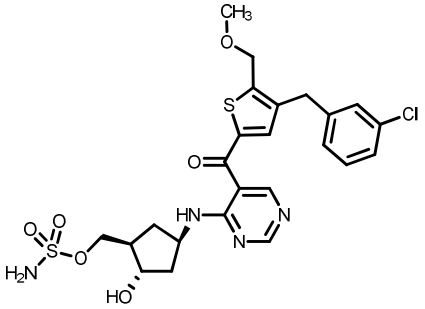
I-42

I-42a

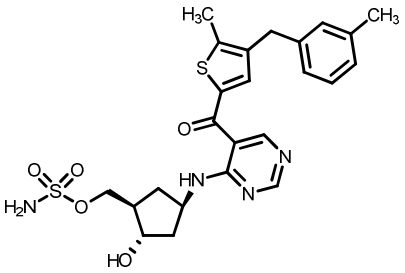
I-42b



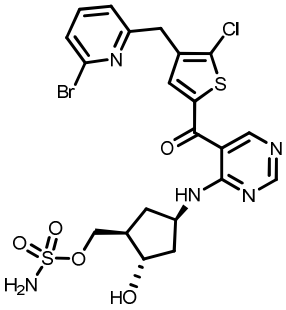
I-43



I-44

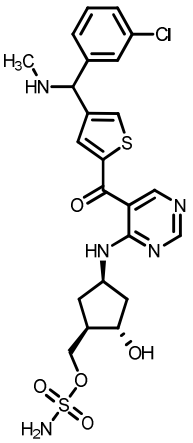


I-45



I-46

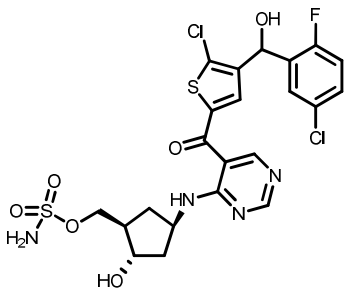
5



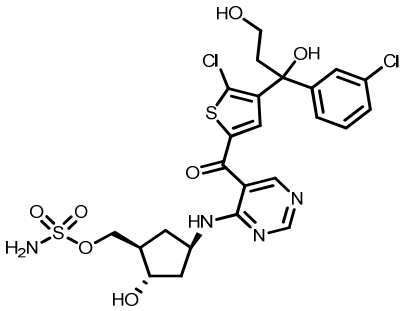
I-47

I-47a

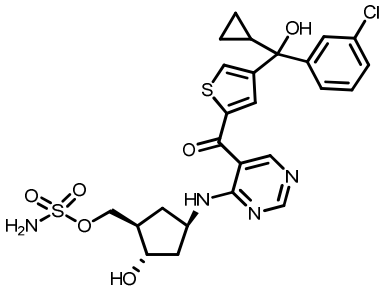
I-47b



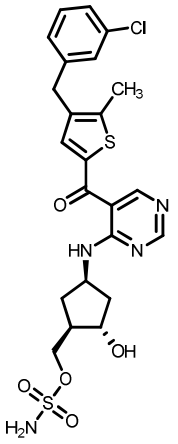
I-48



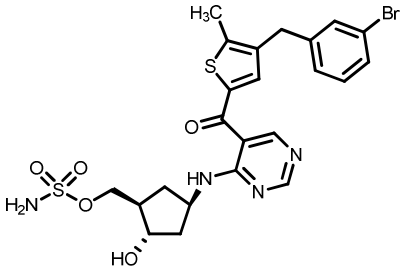
I-49



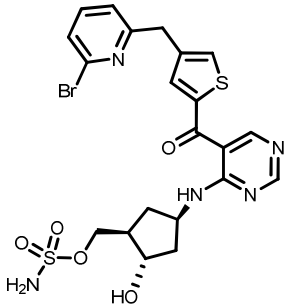
I-50



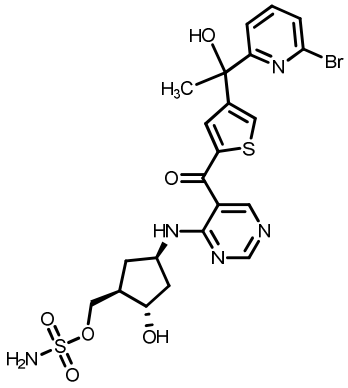
I-51



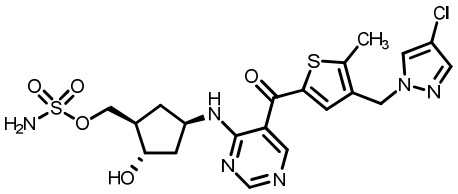
I-52



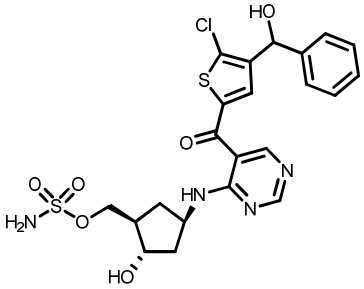
I-53



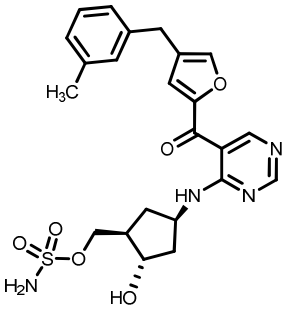
I-54



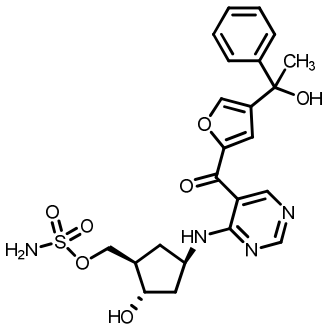
I-55



I-56



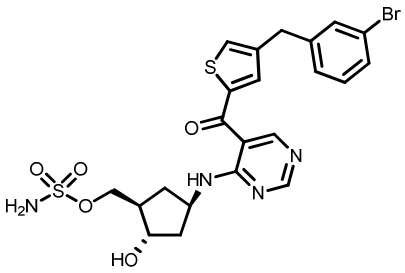
I-57



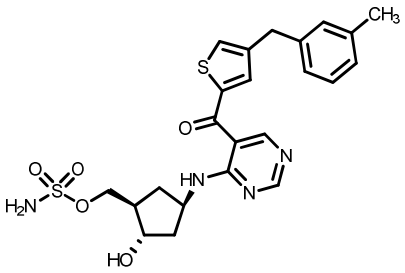
I-58

I-58a

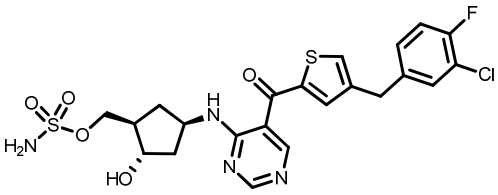
I-58b



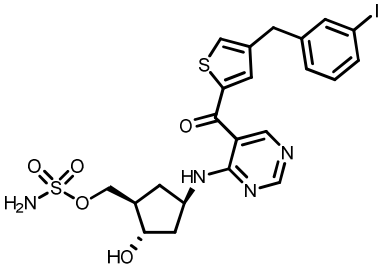
I-59



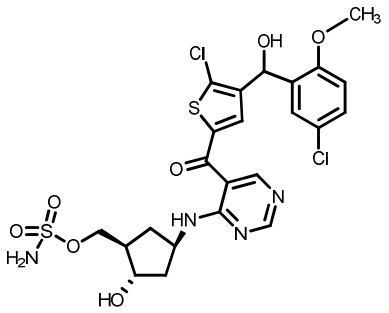
I-60



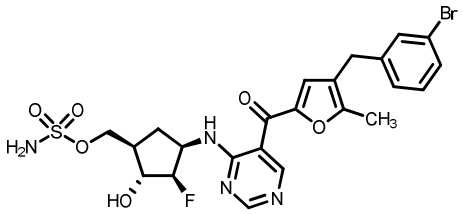
I-61



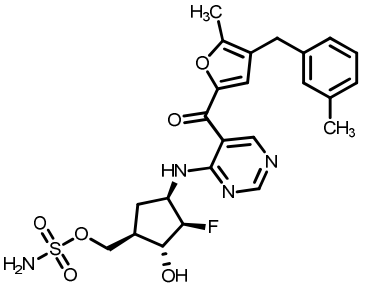
I-62



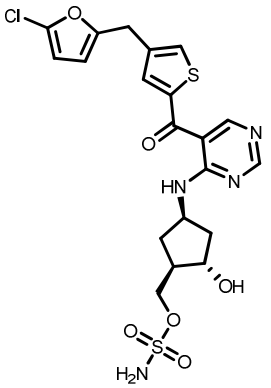
I-63



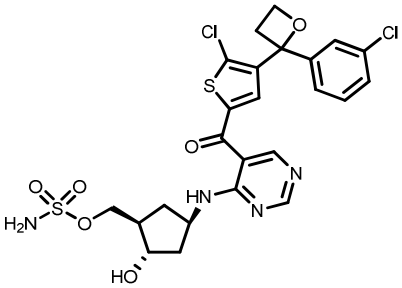
I-64



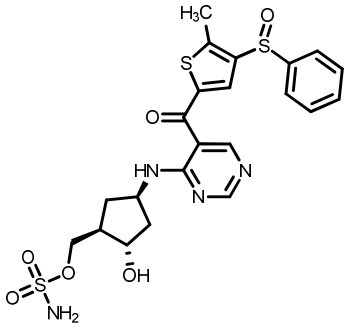
I-65



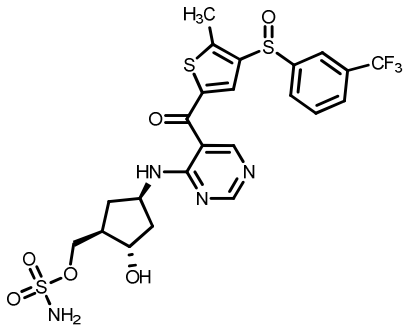
I-66



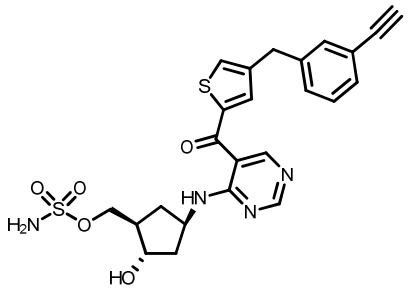
I-67



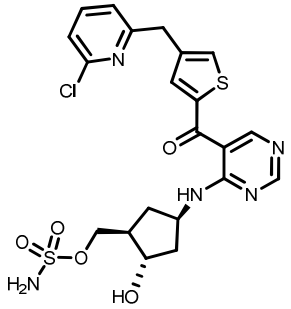
I-68



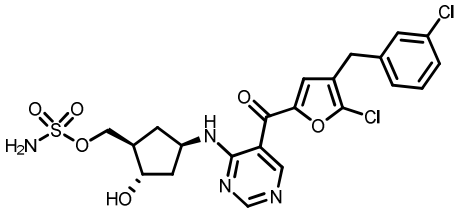
I-69



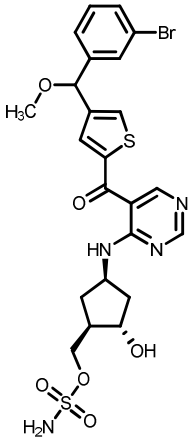
I-70



I-71

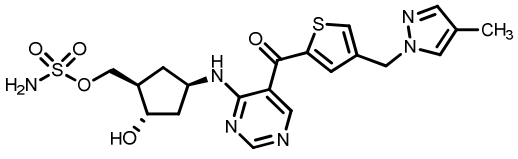


I-72

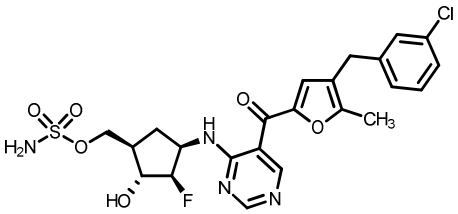


I-73a

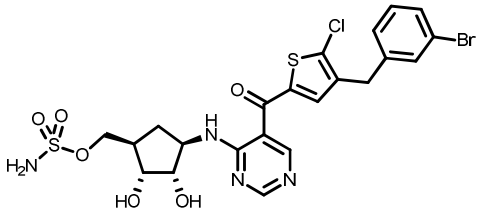
I-73b



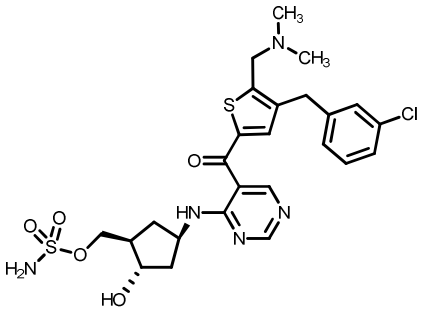
I-74



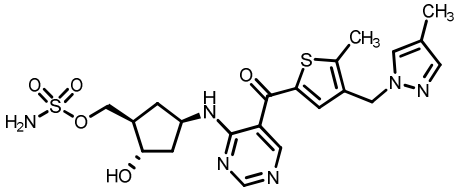
I-75



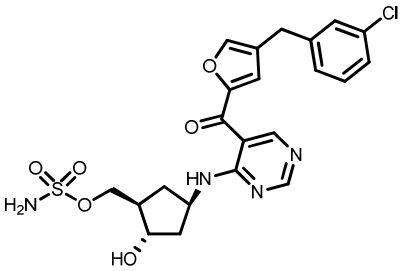
I-76



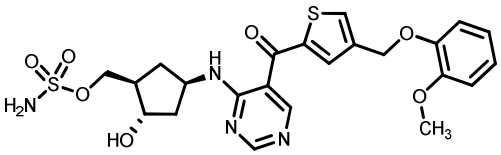
I-77



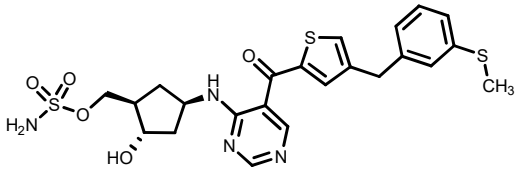
I-78



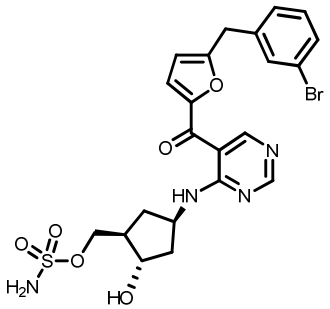
I-79



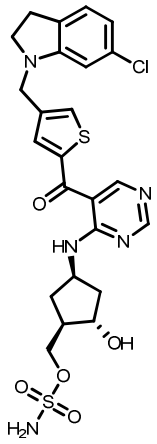
I-80



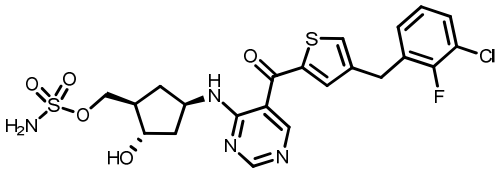
I–81



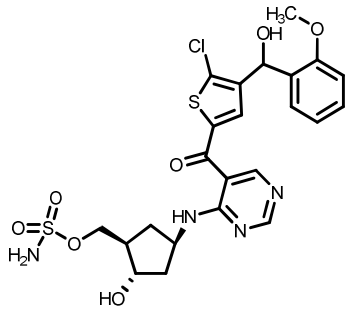
I–82



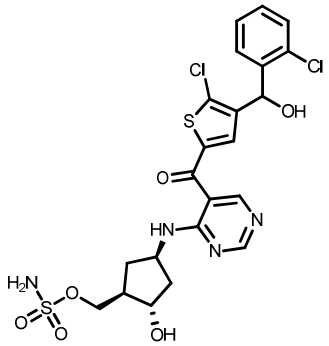
I–83



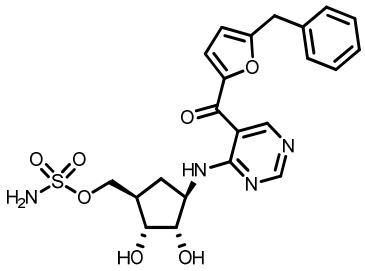
I–84



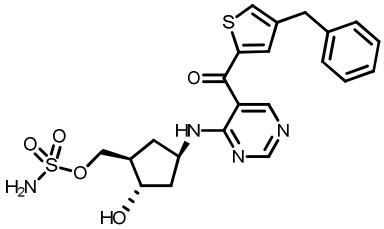
I-85



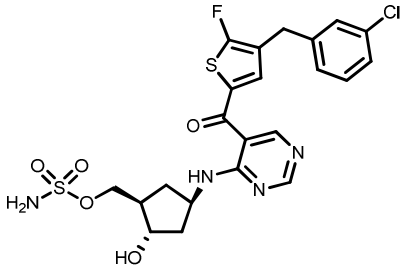
I-86



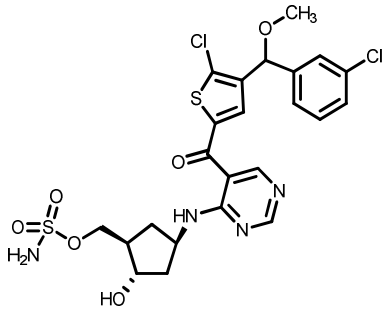
I-87



I-88



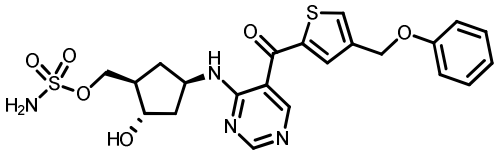
I-89



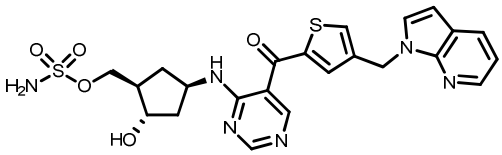
I-90

I-90a

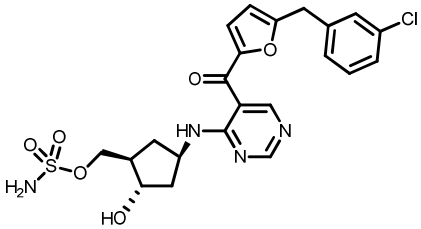
I-90b



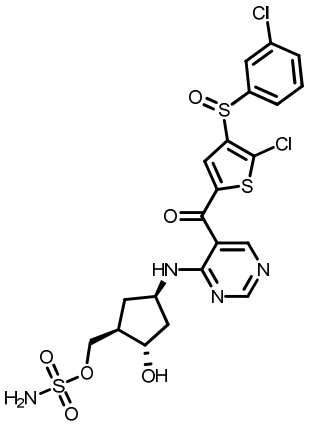
I-91



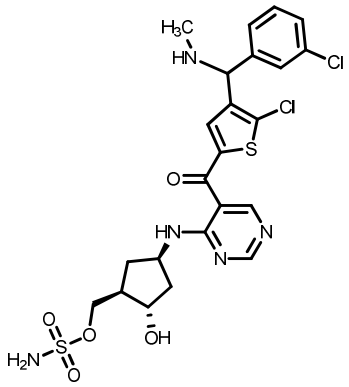
I-92



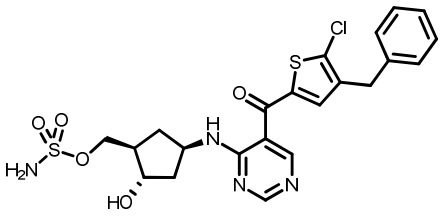
I-93



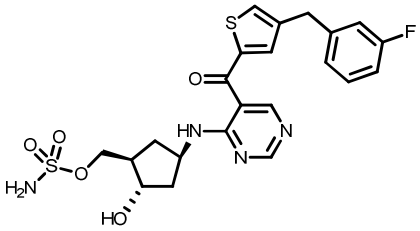
I-94



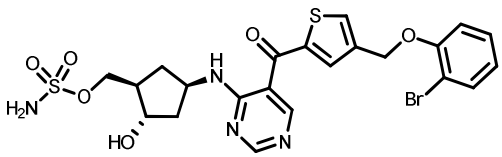
I-95



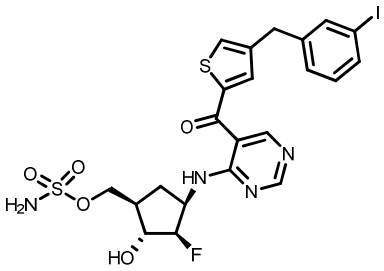
I-96



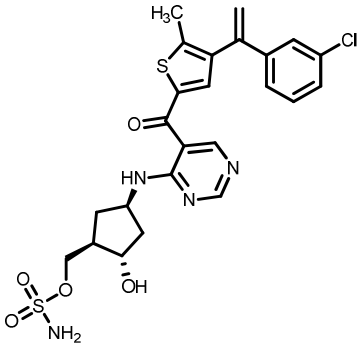
I-97



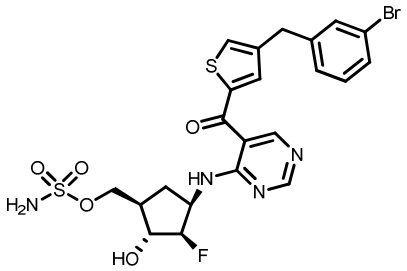
I-98



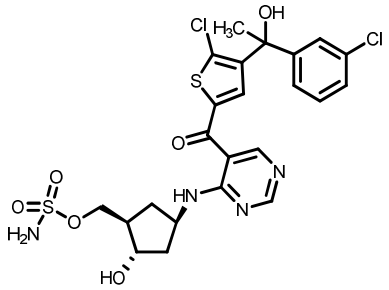
I-99



I-100



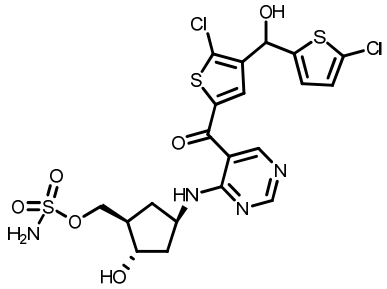
I–101



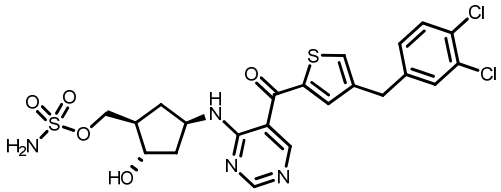
I–102

I–102a

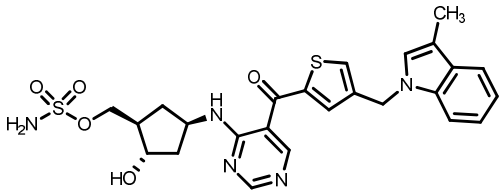
I–102b



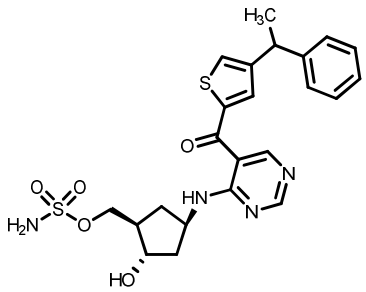
I–103



I–104



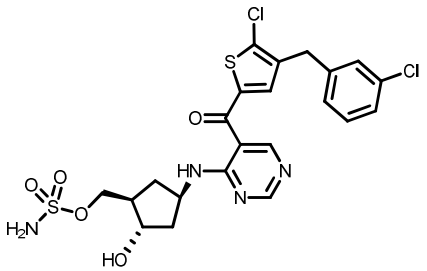
I–105



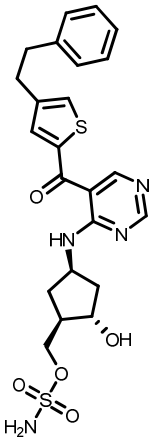
I–106

I–106a

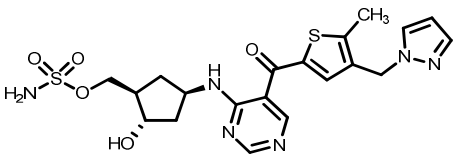
I–106b



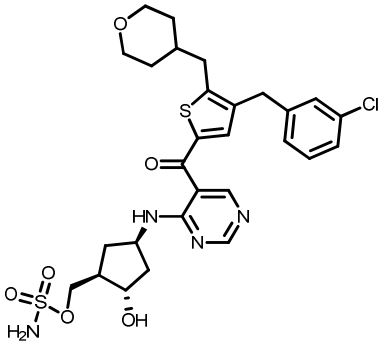
I-107



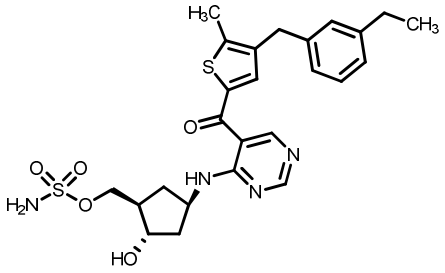
I-108



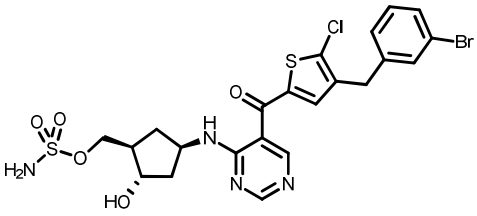
I-109



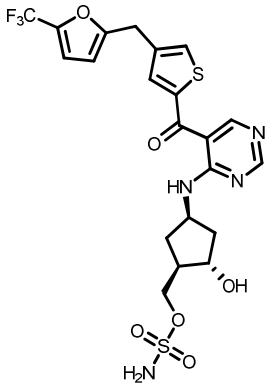
I-110



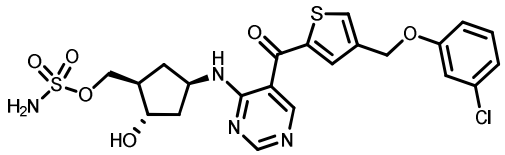
I-111



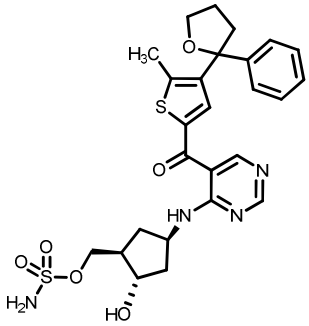
I-112



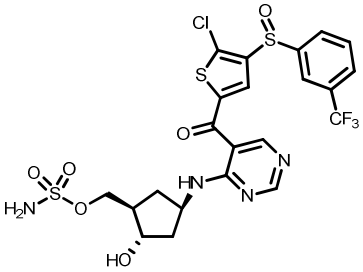
I–119



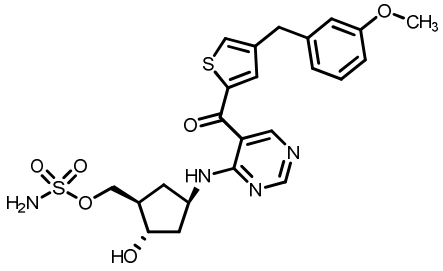
I–120



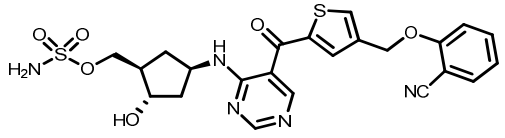
I–121



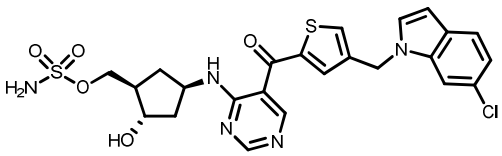
I–122



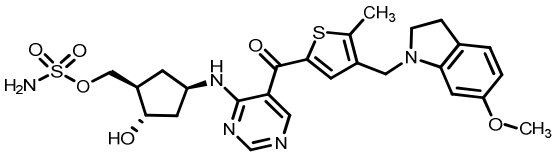
I–123



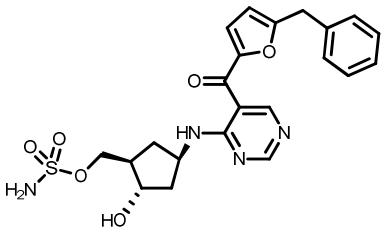
I–124



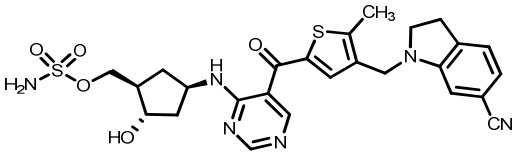
I–125



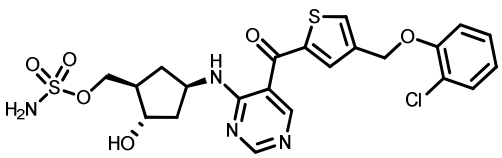
I–126



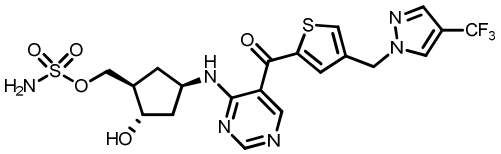
I–127



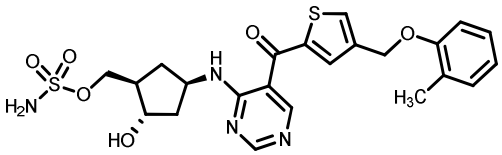
I–128



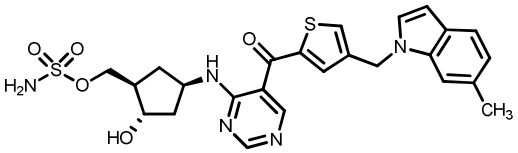
I–129



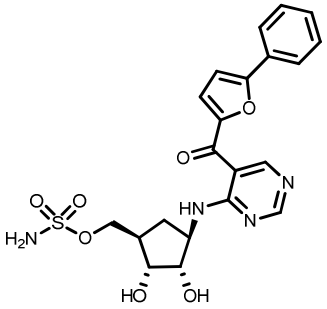
I–130



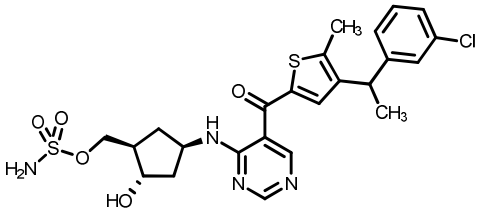
I–131



I–132



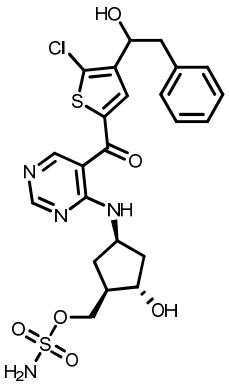
I-134



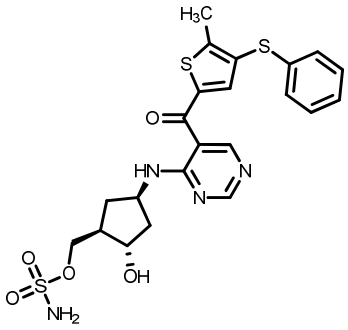
I-135

I-135a

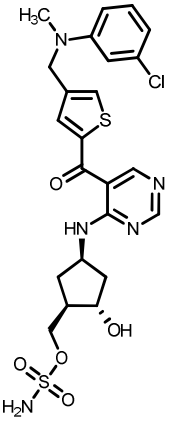
I-135b



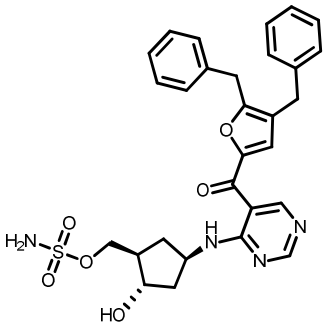
I-136



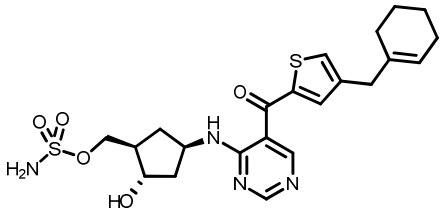
I-137



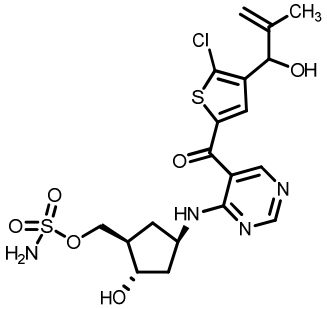
I-138



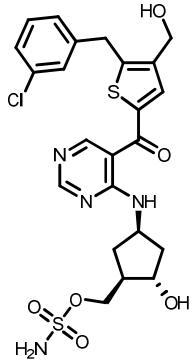
I-139



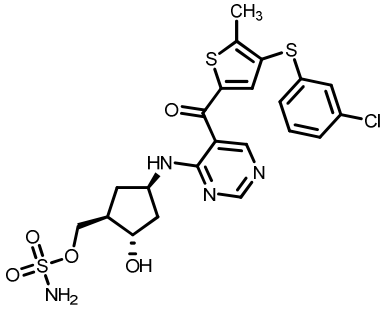
I-140



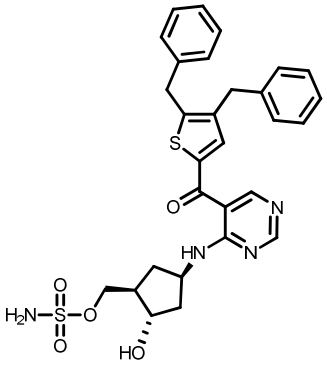
I-141



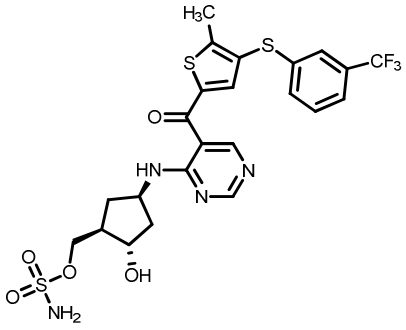
I-142



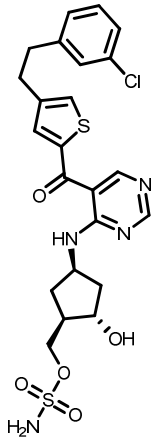
I-143



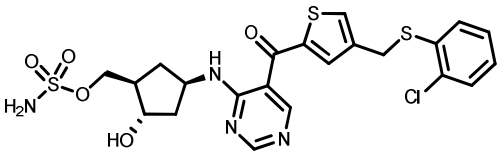
I-144



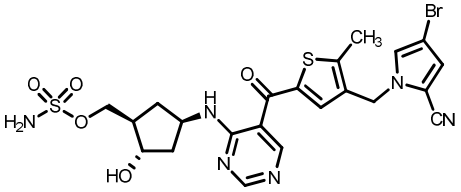
I–145



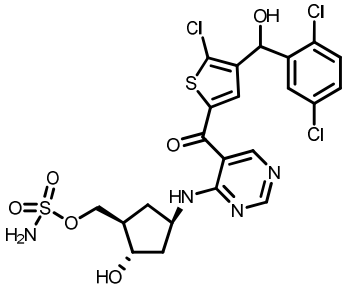
I–146



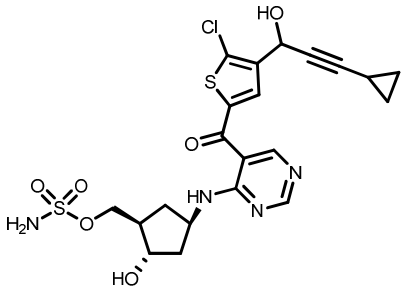
I–147



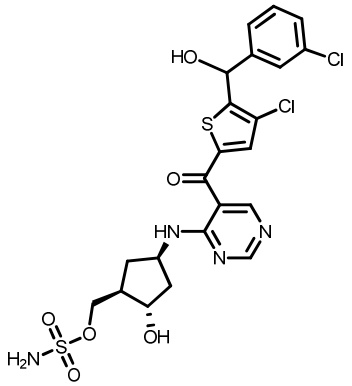
I–148



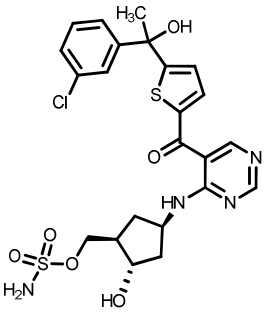
I–149



I–150



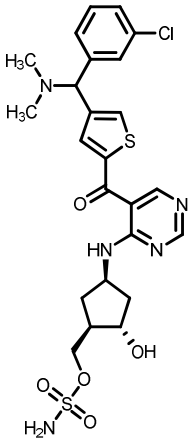
I-151



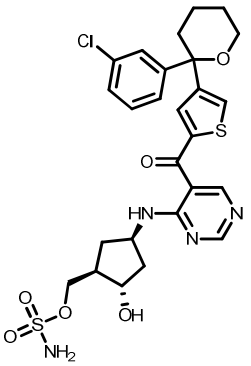
I-152

I-151a

I-151b



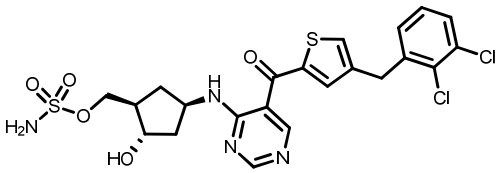
I-153



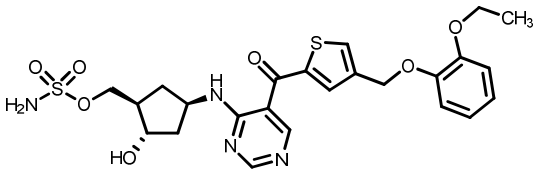
I-154

I-153a

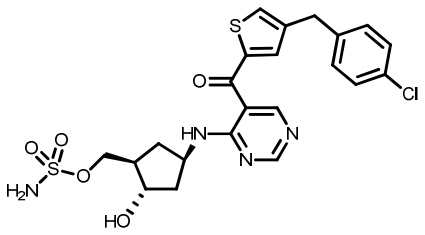
I-153b



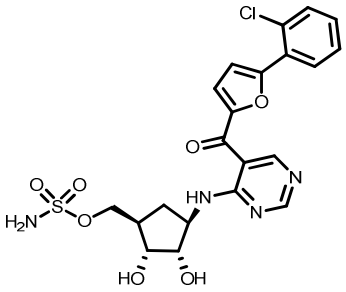
I-155



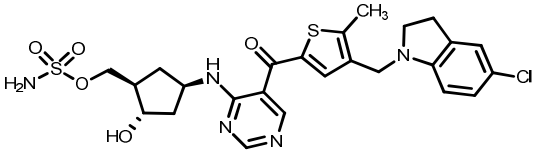
I-156



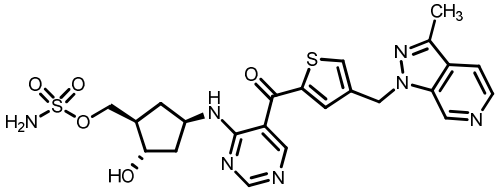
I-157



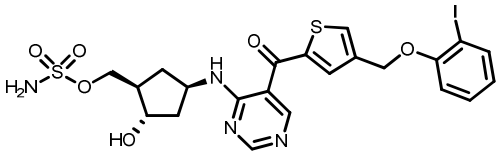
I-158



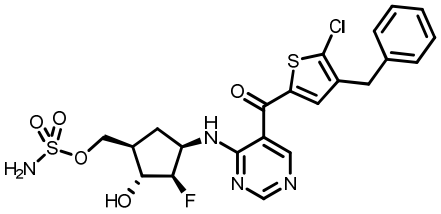
I-159



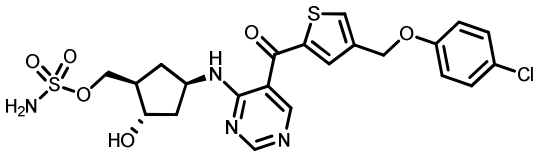
I-160



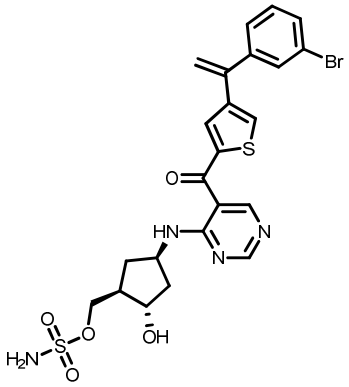
I-161



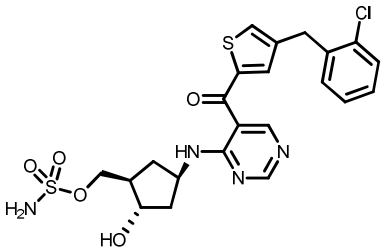
I-162



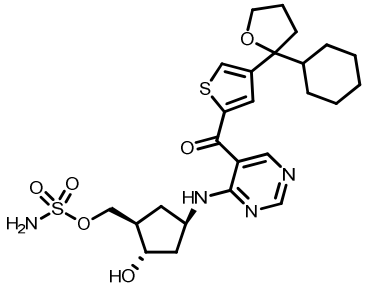
I-163



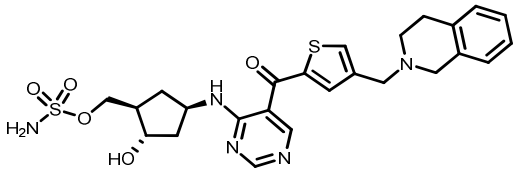
I-164



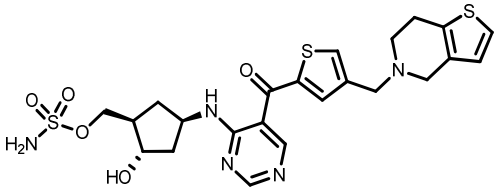
I-165



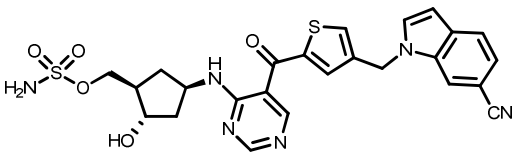
I-166



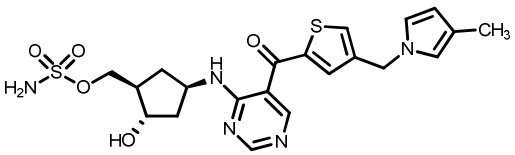
I-167



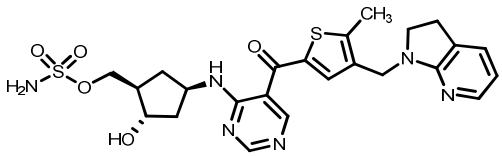
I-168



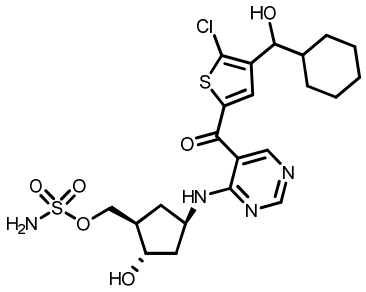
I–169



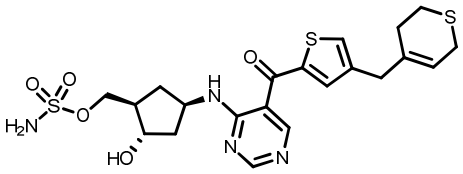
I–170



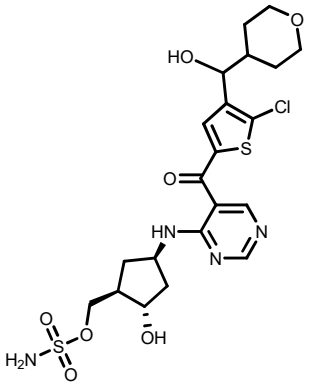
I–171



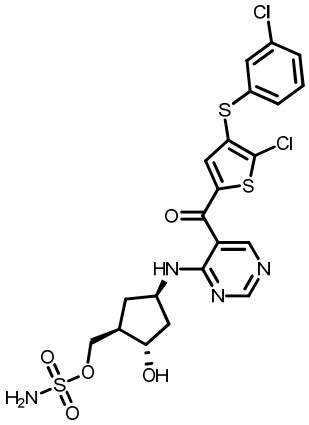
I–172



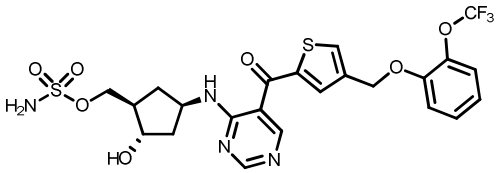
I–173



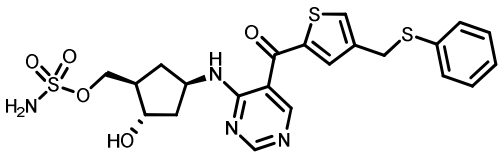
I–174



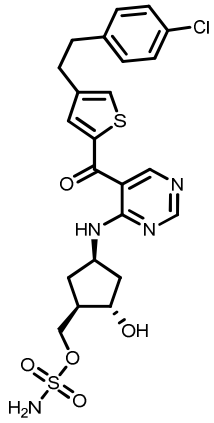
I-175



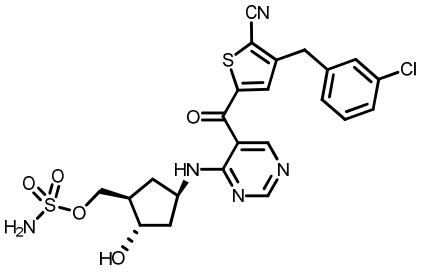
I-176



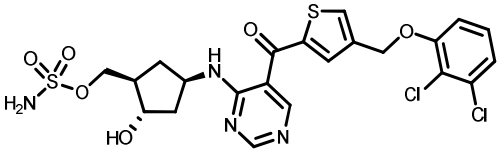
I-177



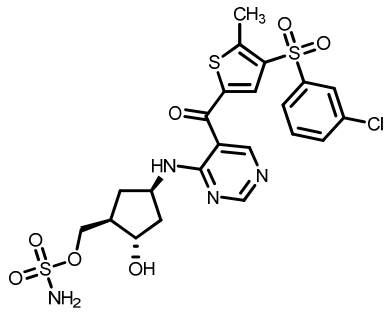
I-178



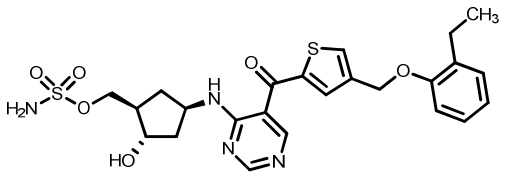
I-179



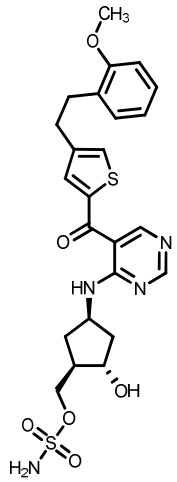
I-180



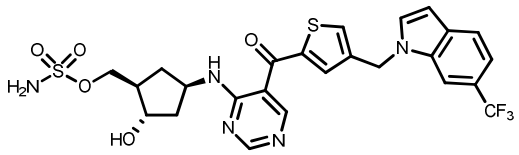
I-181



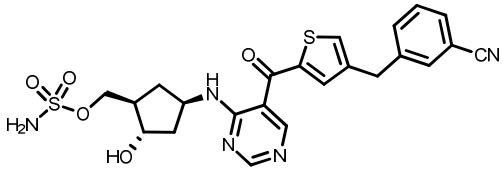
I-182



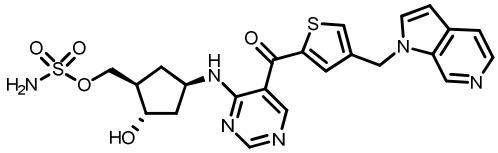
I-183



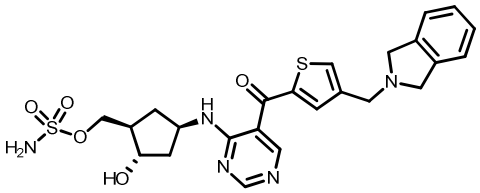
I-184



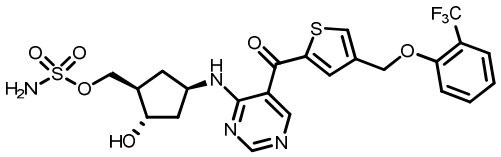
I-185



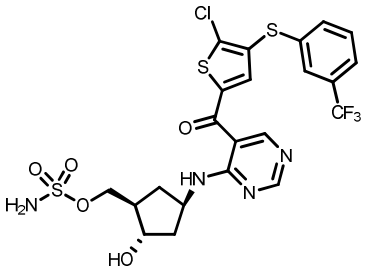
I-186



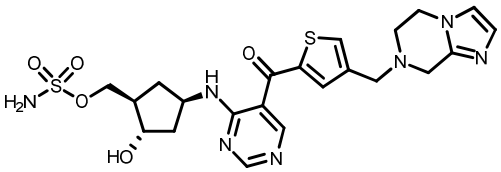
I-187



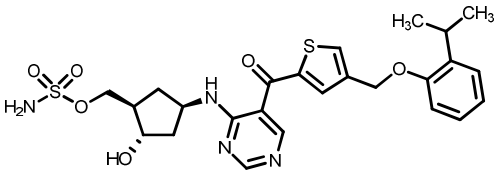
I-188



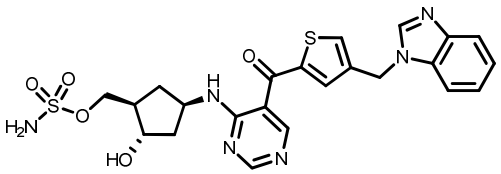
I-189



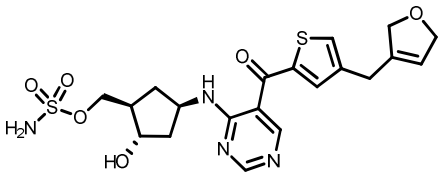
I-190



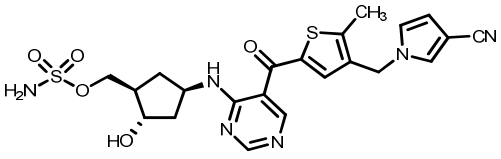
I-191



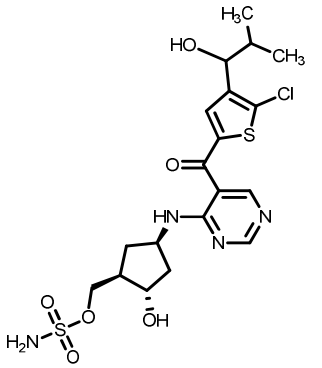
I-192



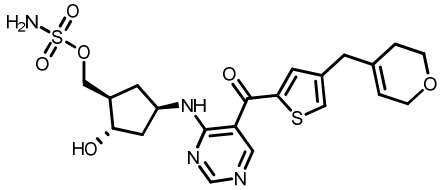
I-193



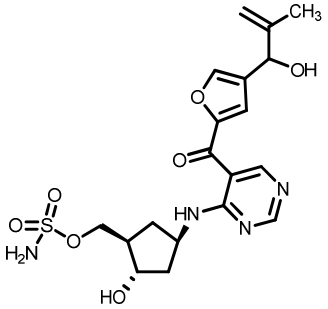
I-194



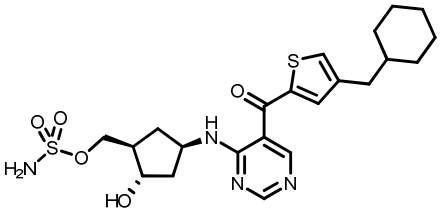
I-195



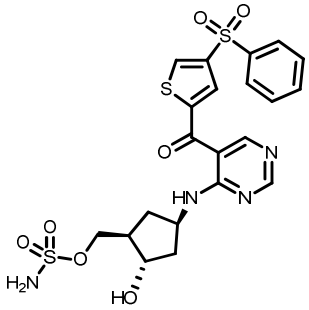
I-196



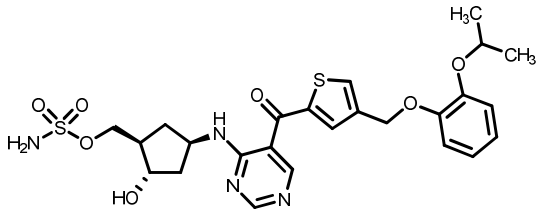
I-197



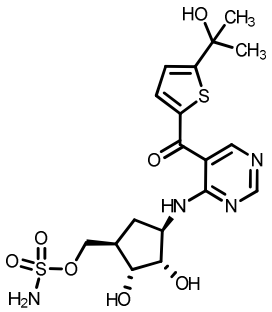
I-199



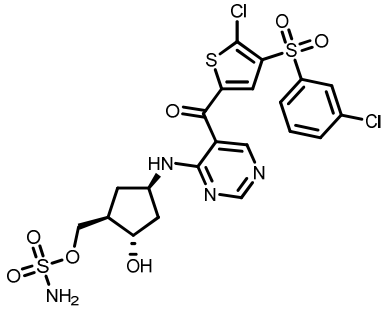
I-200



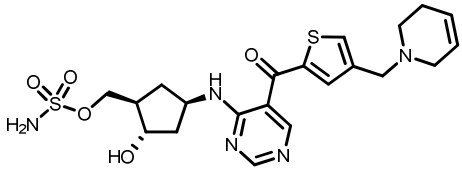
I-201



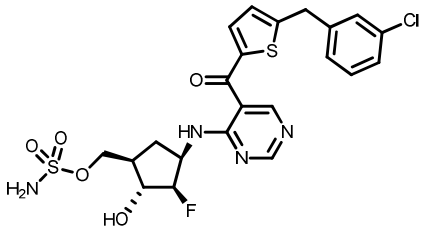
I-202



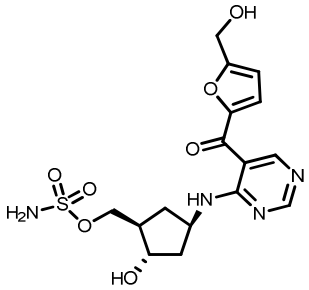
I-203



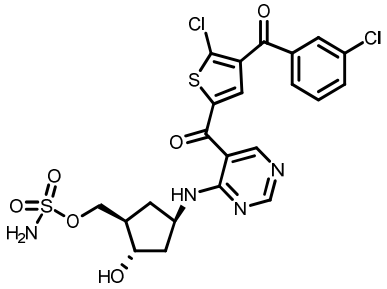
I-204



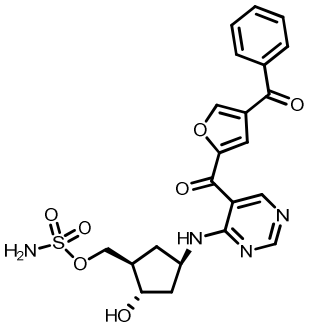
I-205



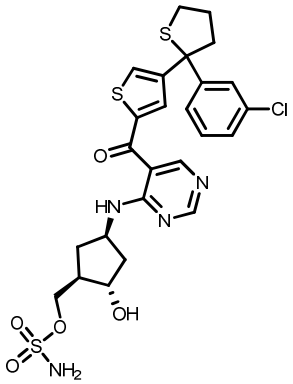
I-206



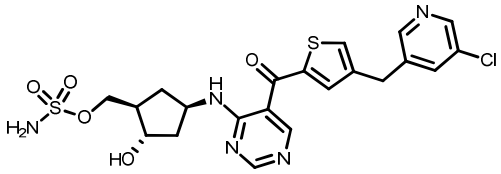
I–207



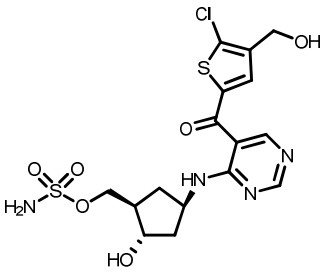
I–208



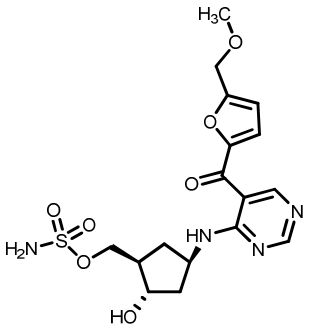
I–209



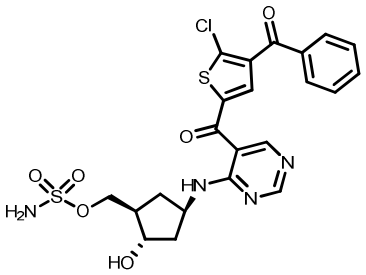
I–210



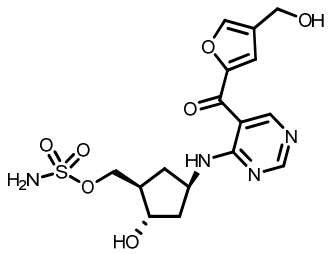
I–211



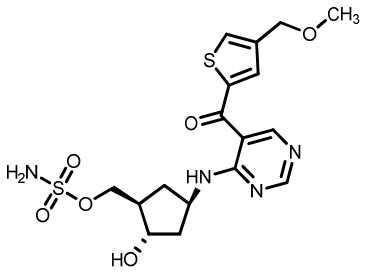
I–212



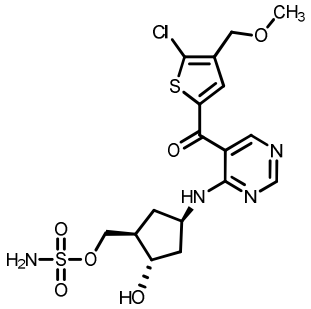
I-215



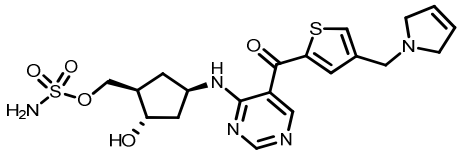
I-216



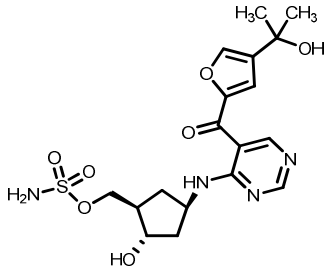
I-217



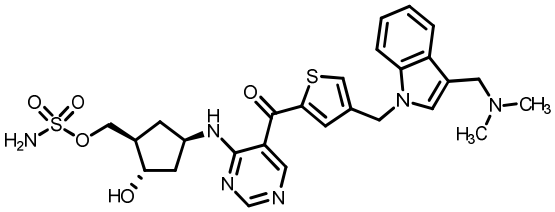
I-218



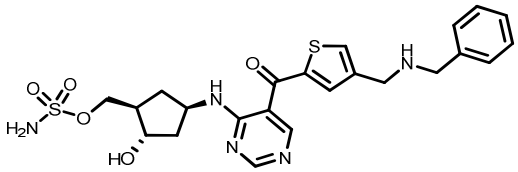
I-219



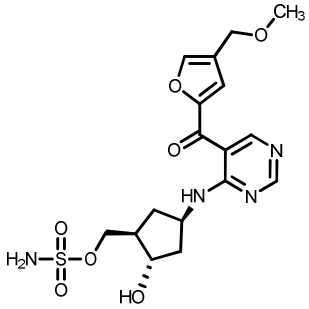
I-220



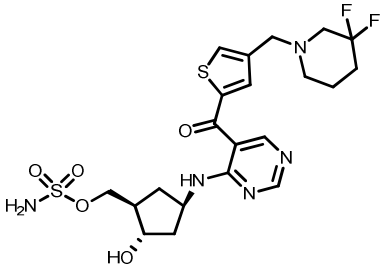
I–221



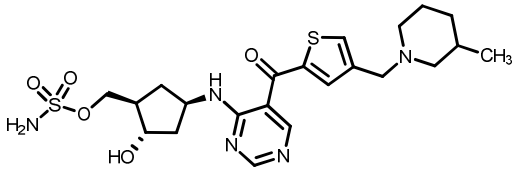
I–222



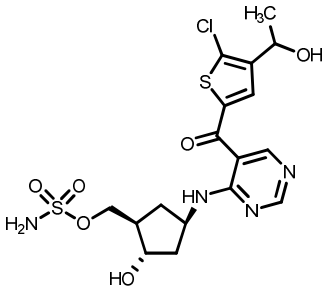
I–223



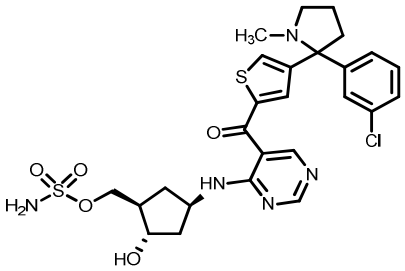
I–224



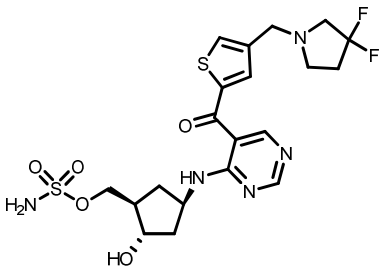
I–225



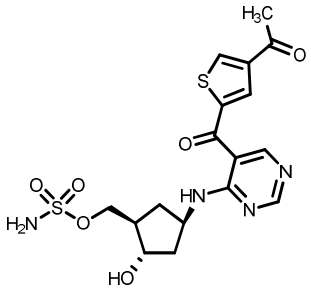
I–226



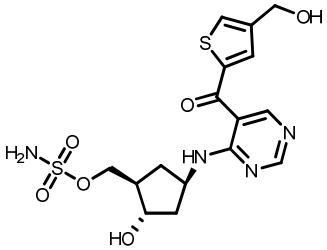
I–227



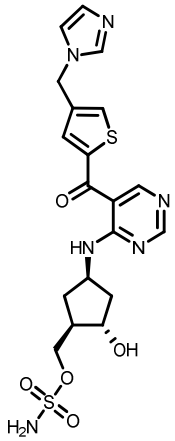
I–228



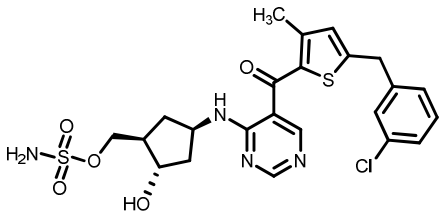
I–229



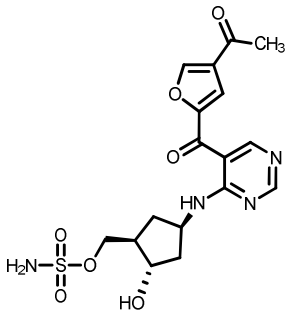
I–230



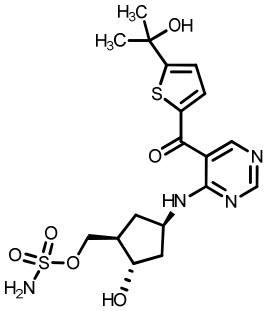
I–231



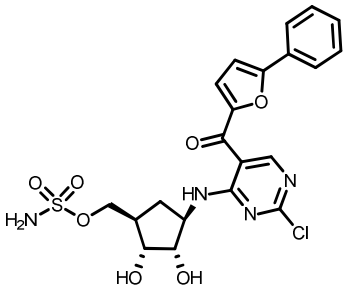
I-233



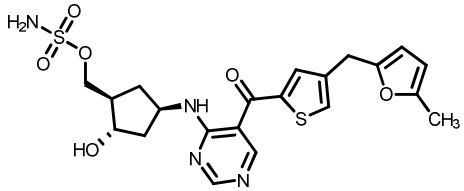
I-234



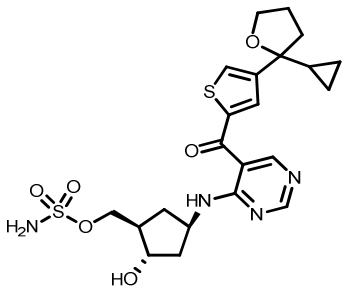
I-235



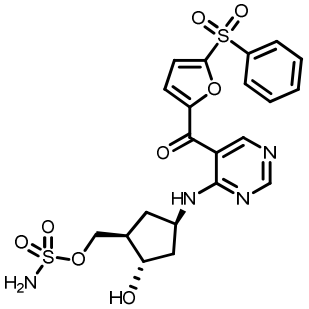
I-236



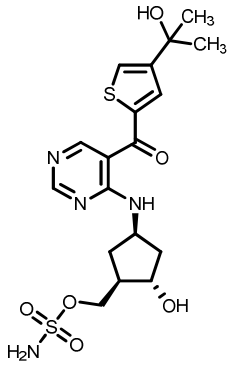
I-237



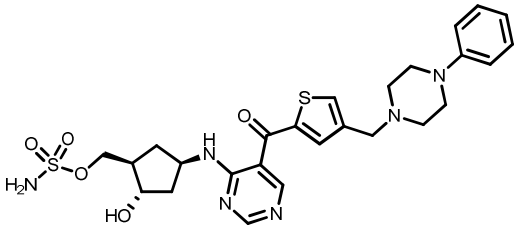
I-238



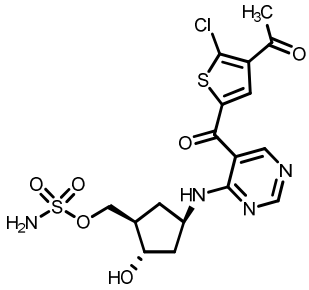
I-239



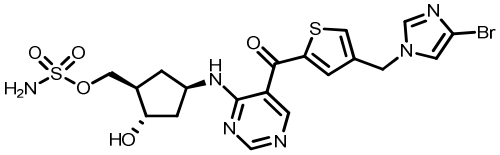
I-240



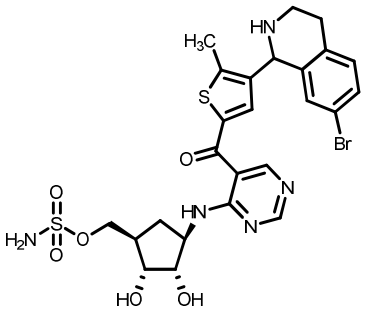
I-241



I-242

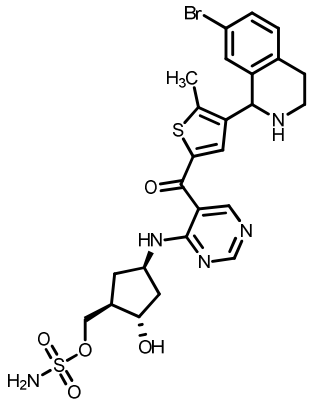


I-243



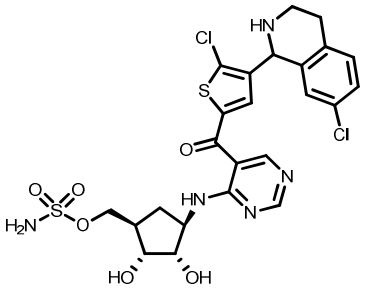
I-247a

I-247b



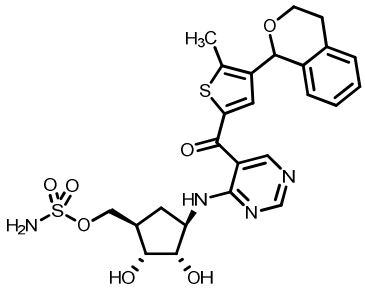
I-248a

I-248b



I-249a

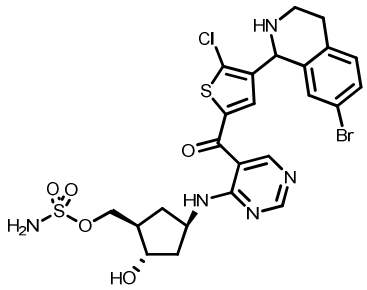
I-249b



I-250

I-250a

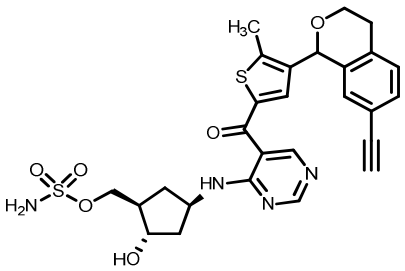
I-250b



I-251

I-251a

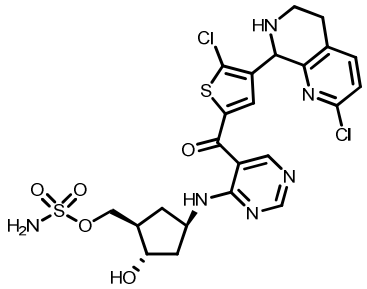
I-251b



I-252

I-252a

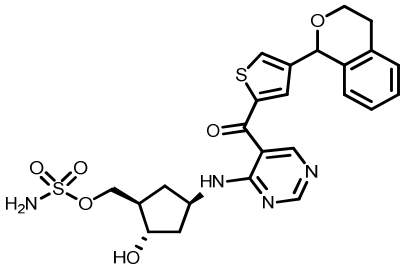
I-252b



I-253

I-253a

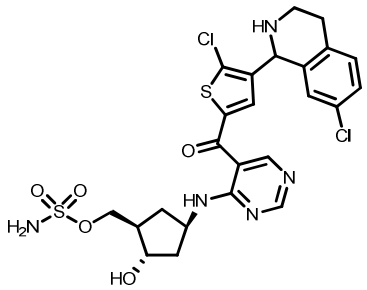
I-253b



I-254

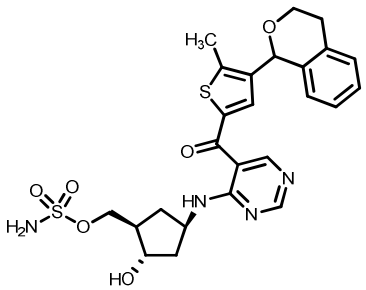
I-254a

I-254b



I-255a

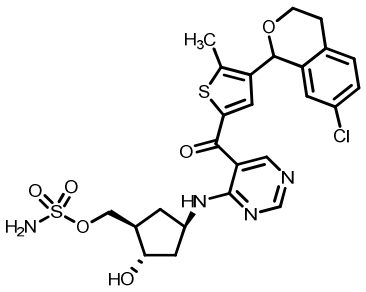
I-255b



I-256

I-256a

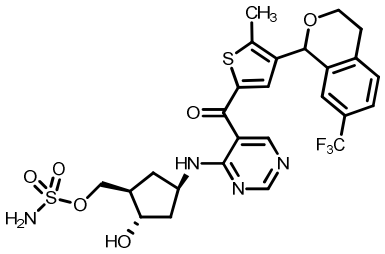
I-256b



I-257

I-257a

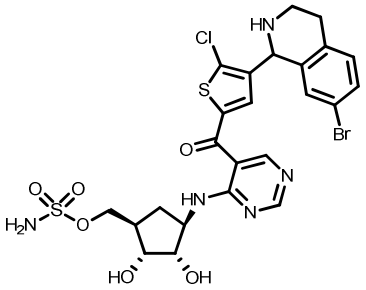
I-257b



I-258

I-258a

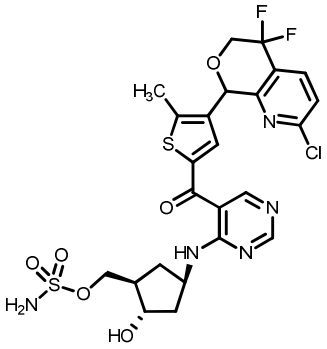
I-258b



I-259

I-259a

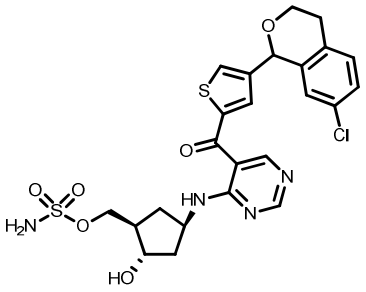
I-259b



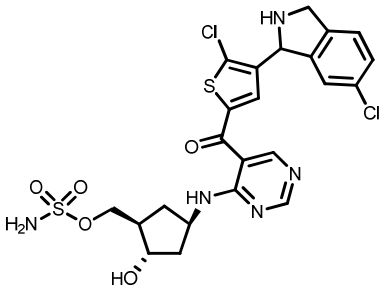
I-260

I-260a

I-260b



I-261



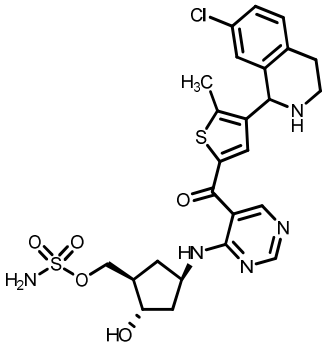
I-262

I-261a

I-262a

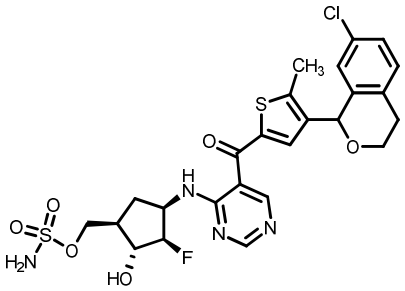
I-261b

I-262b



I-263a

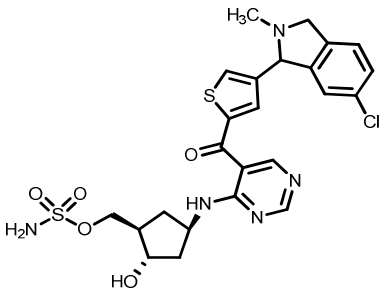
I-263b



I-264

I-264a

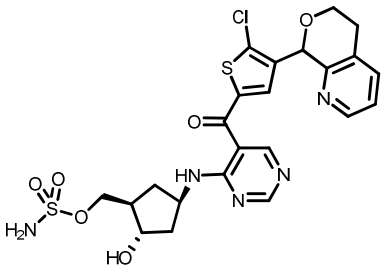
I-264b



I-265

I-265a

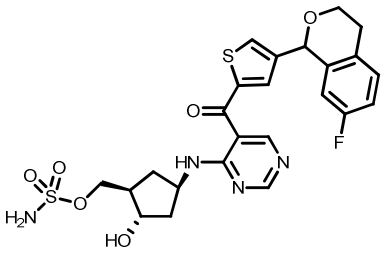
I-265b



I-266

I-266a

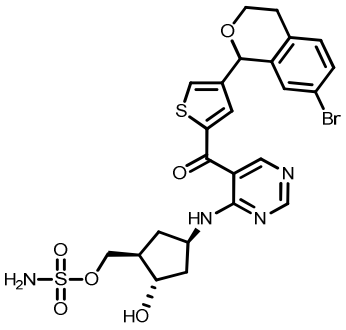
I-266b



I-267

I-267a

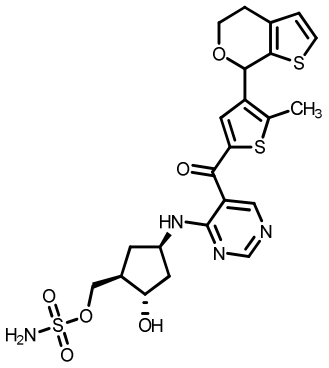
I-267b



I-268

I-268a

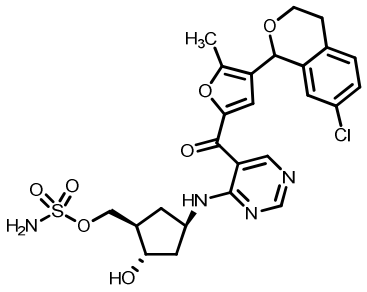
I-268b



I-269

I-269a

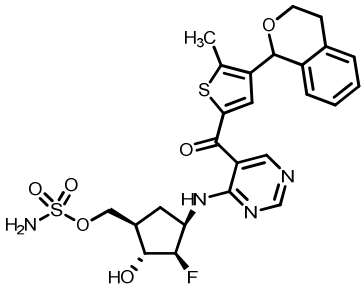
I-269b



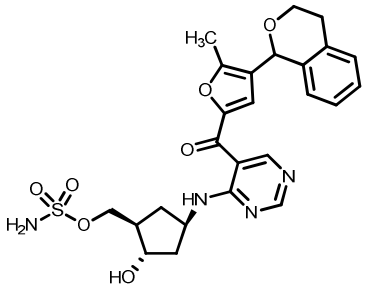
I-270

I-270a

I-270b

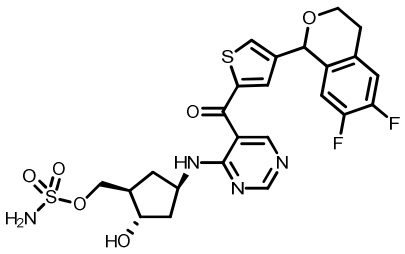


I-271a

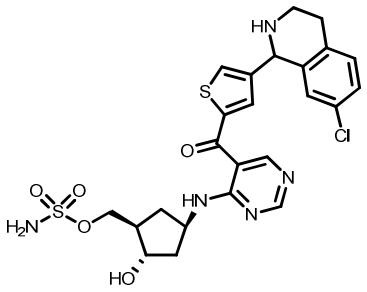


I-272a

I-272b



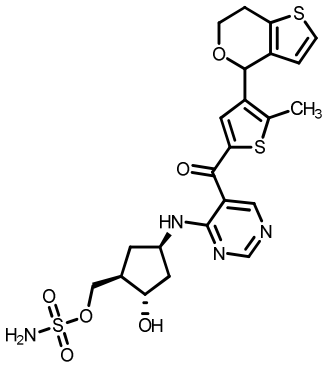
I-273 a



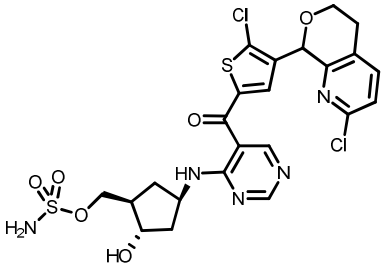
I-274

I-274a

I-274b



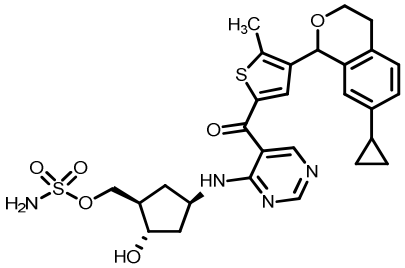
I-275



I-276

I-276a

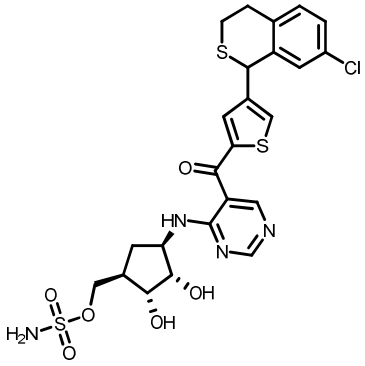
I-276b



I-277

I-277a

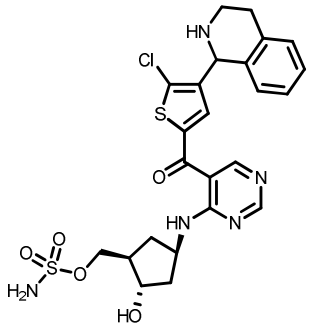
I-277b



I-278

I-278a

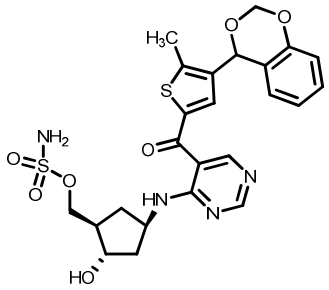
I-278b



I-279

I-279a

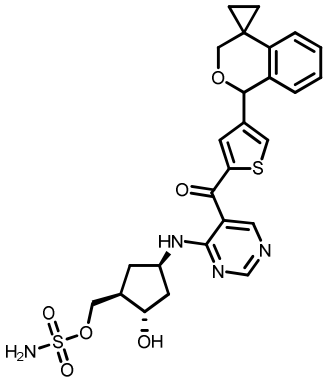
I-279b



I-280

I-280a

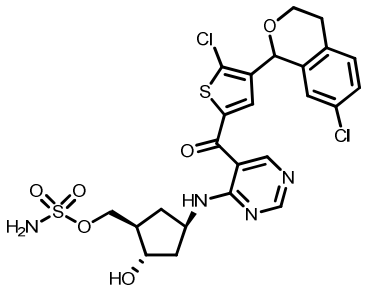
I-280b



I-281

I-281a

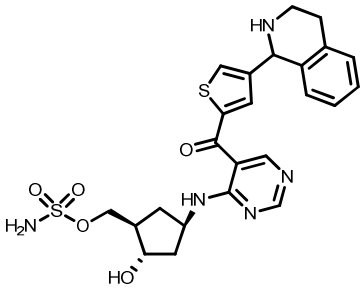
I-281b



I-282

I-282a

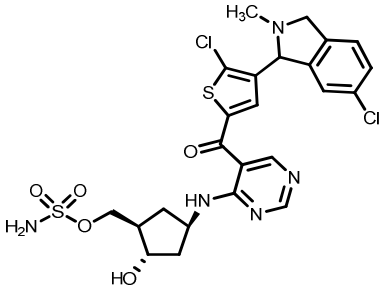
I-282b



I-283

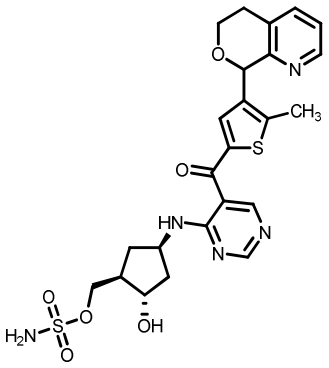
I-283a

I-283b



I-284a

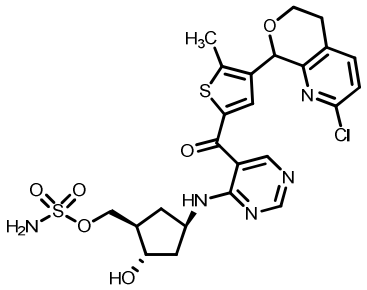
I-284b



I-285

I-285a

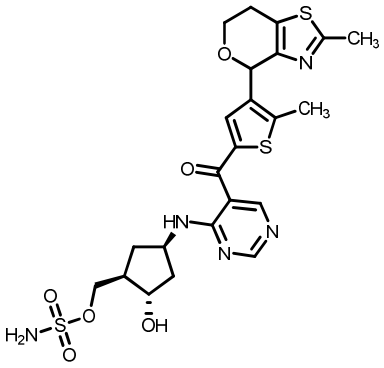
I-285b



I-286

I-286a

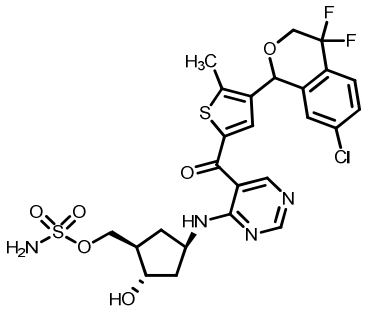
I-286b



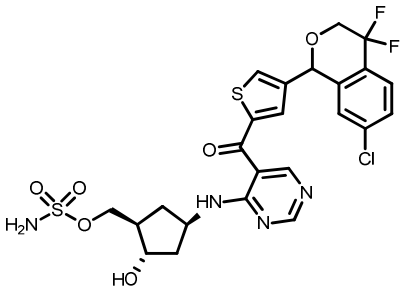
I-287

I-287a

I-287b



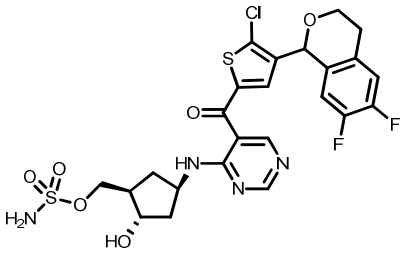
I-288



I-289

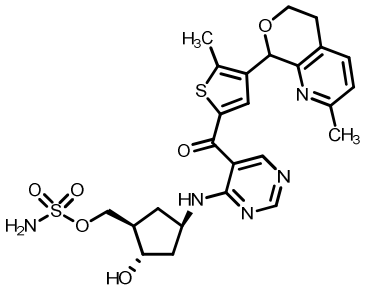
I-289a

I-289b



I-290a

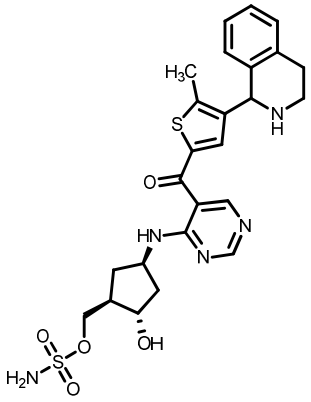
I-290b



I-291

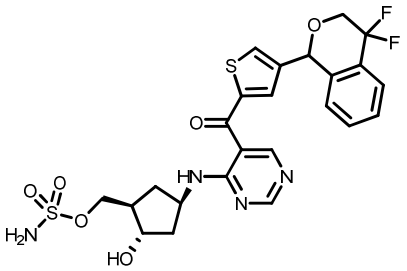
I-291a

I-291b



I-292a

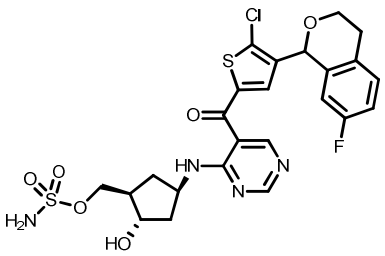
I-292b



I-293

I-293a

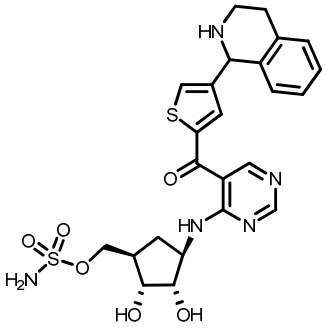
I-293b



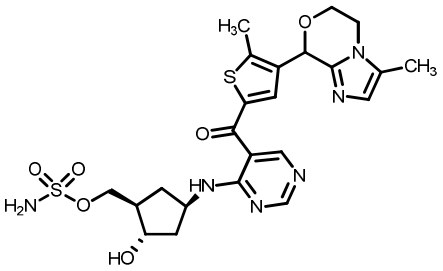
I-294

I-294a

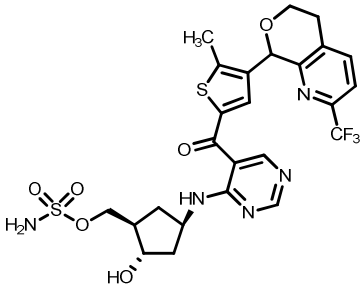
I-294b



I-295

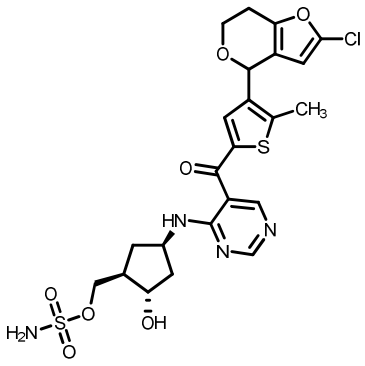


I-296



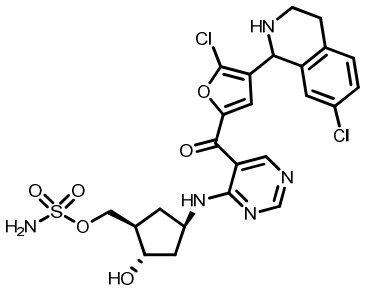
I-297

I-297a



I-298

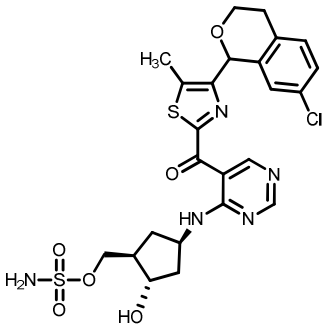
I-298a



I-299

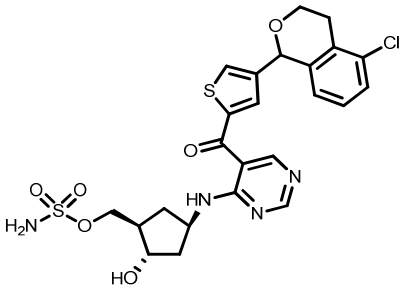
I-299a

I-299b



I-300a

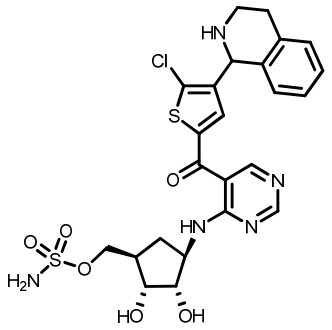
I-300b



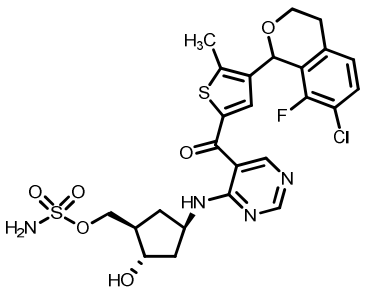
I-301

I-301a

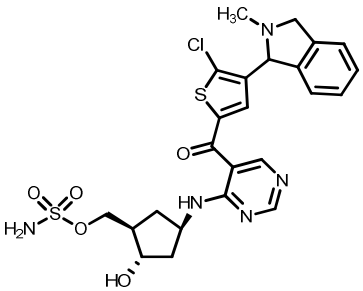
I-301b



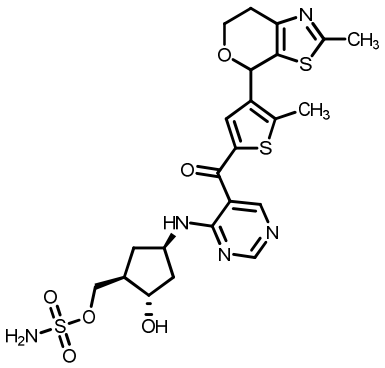
I-302



I-303



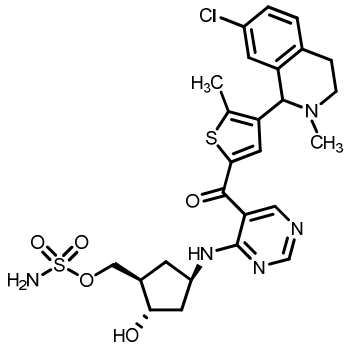
I-304



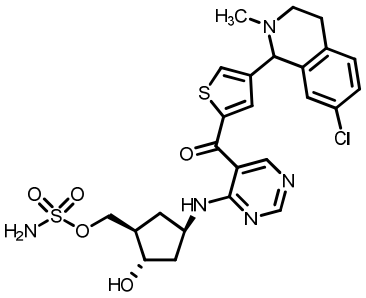
I-305

I-305a

I-305b



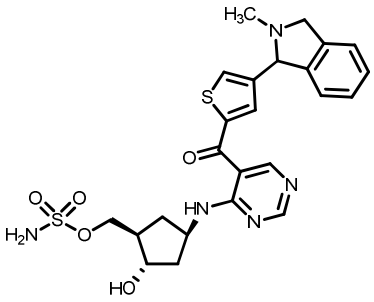
I-306



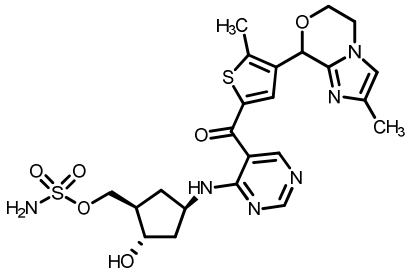
I-307

I-307a

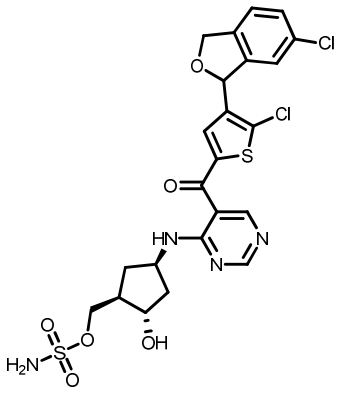
I-307b



I-308



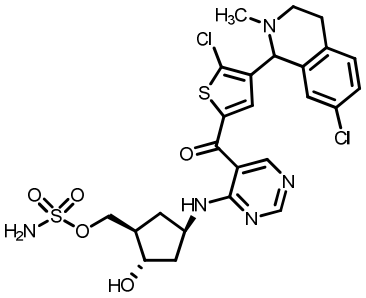
I-309



I-310

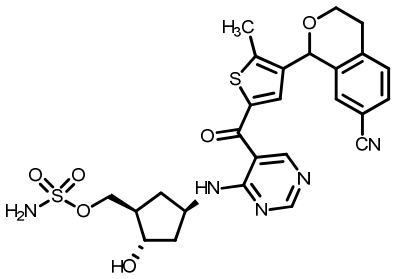
I-310a

I-310b

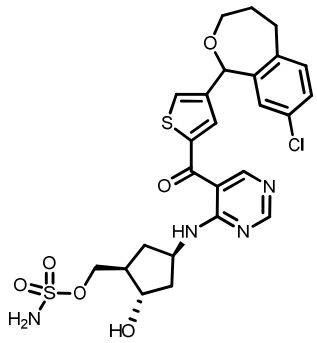


I-311a

I-311b



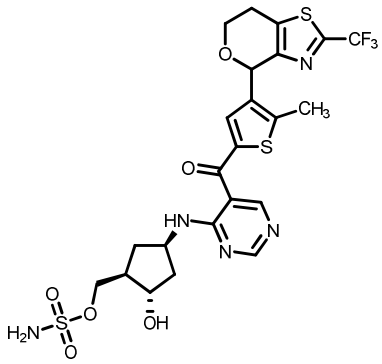
I-313



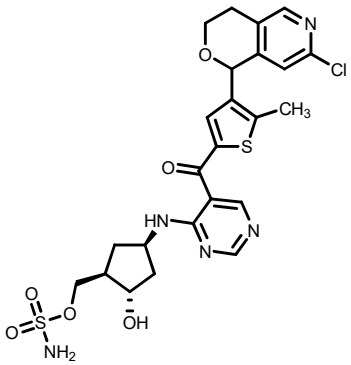
I-314

I-314a

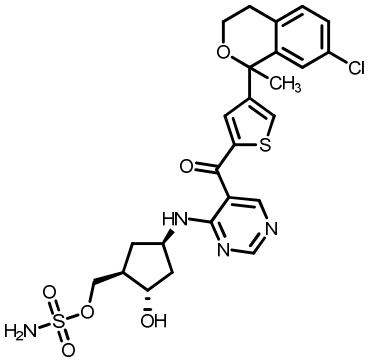
I-314b



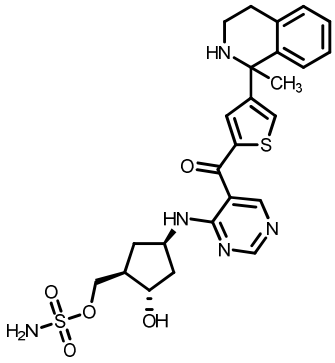
I-315



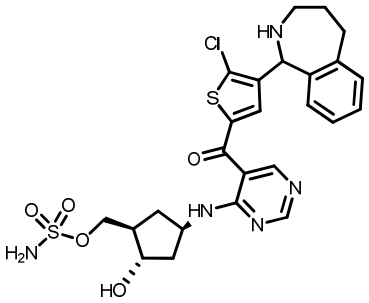
I-316



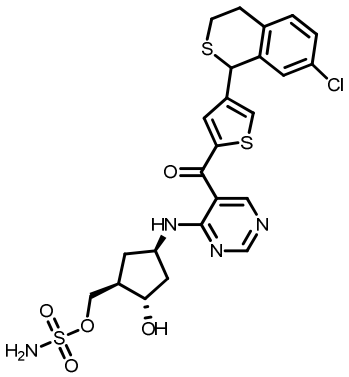
I-317



I-318



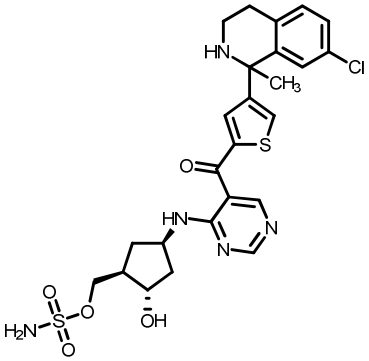
I-319



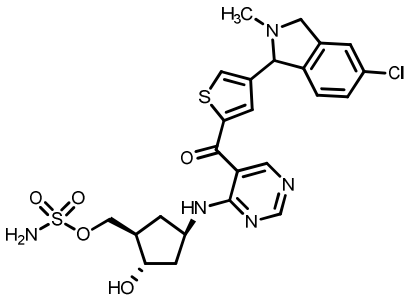
I-320

I-320a

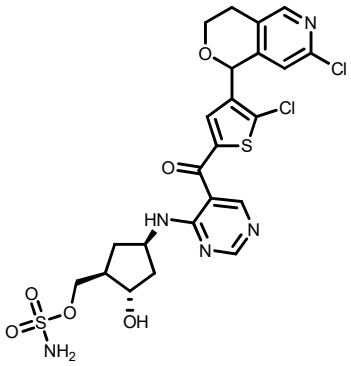
I-320b



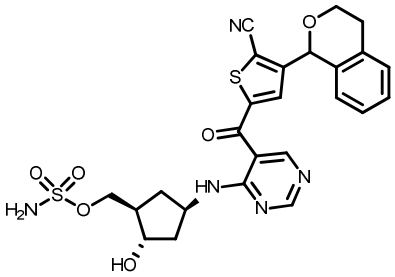
I-321



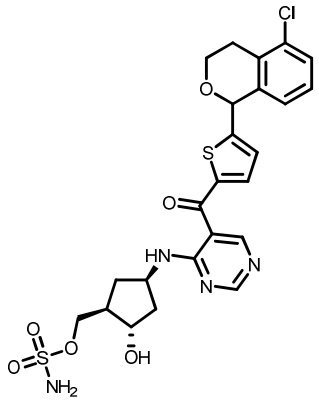
I-322



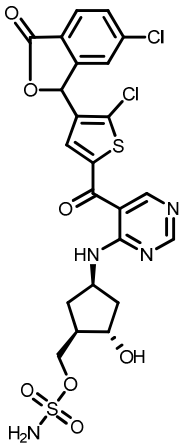
I-323



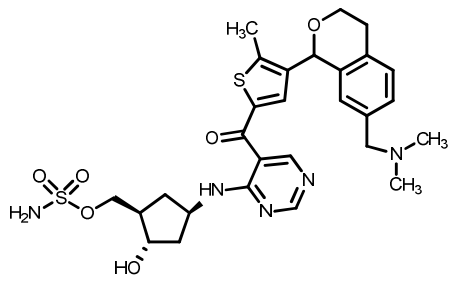
I-324



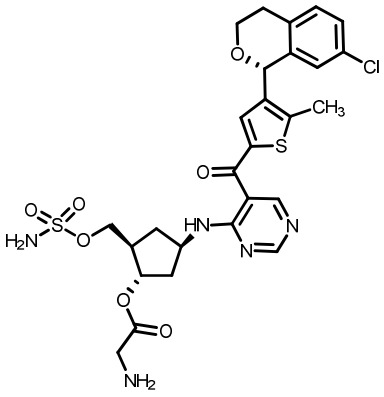
I-325



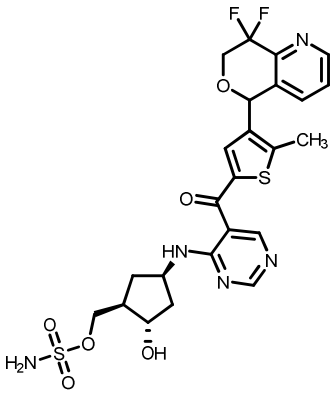
I-327



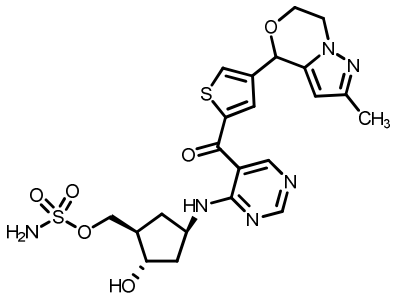
I-329



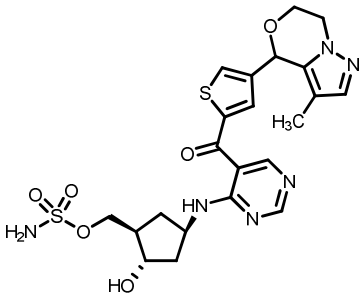
I-330



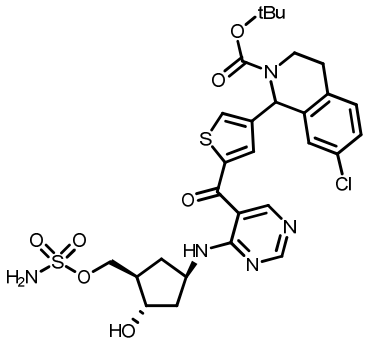
I-331



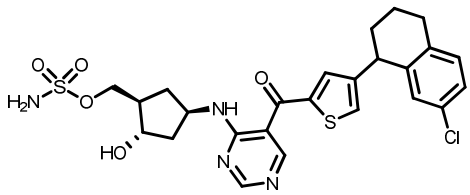
I-332



I-333



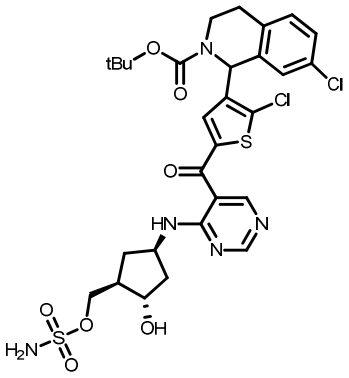
I-334



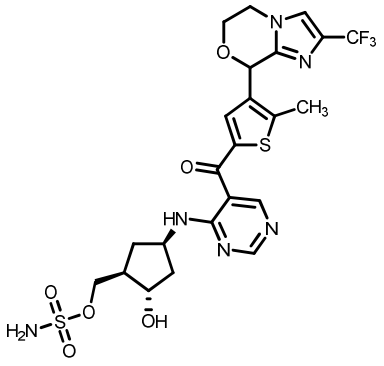
I-335

I-335a

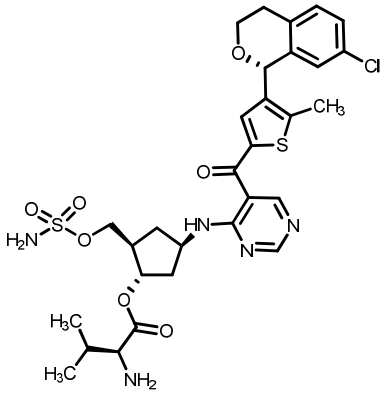
I-335b



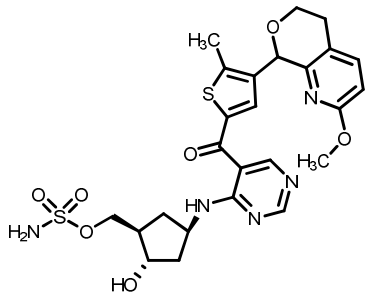
I-336



I-337



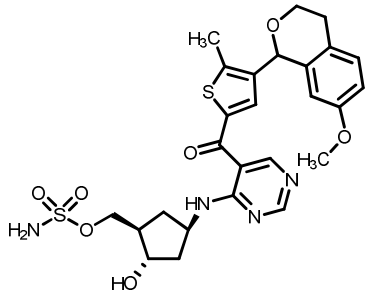
I-338



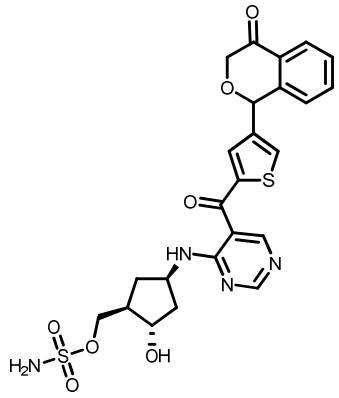
I-339

I-339a

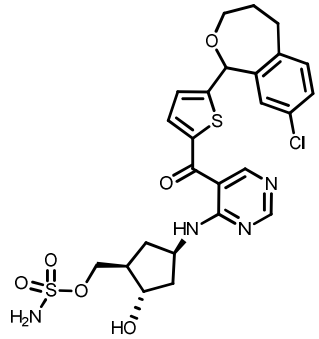
I-339b



I-341

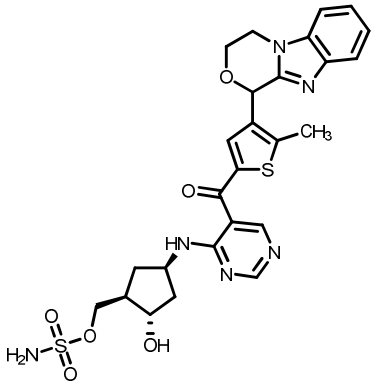


I-342

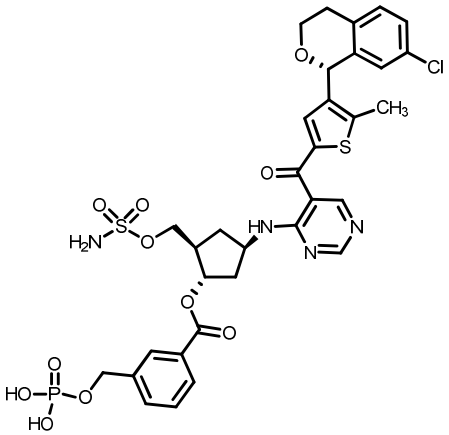


I-343a

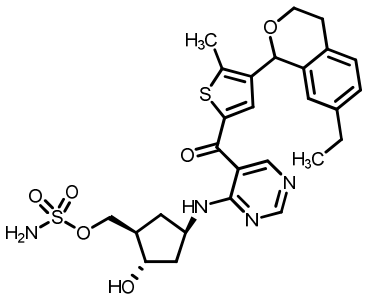
I-343b



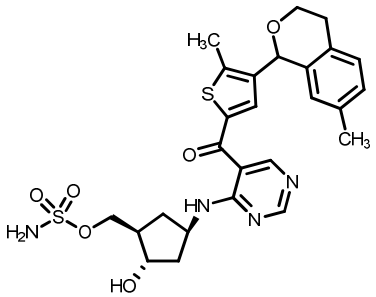
I-344



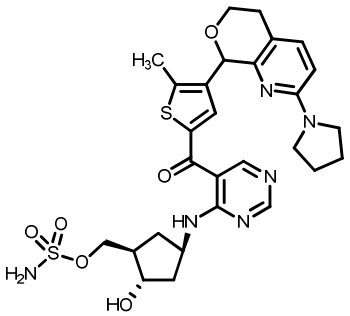
I-345



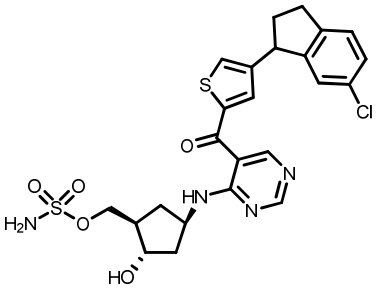
I-346



I-347



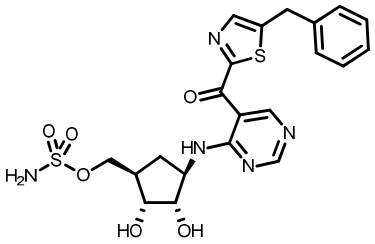
I-348



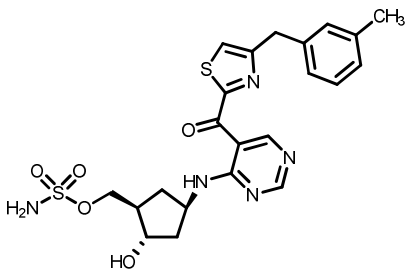
I-349

I-349a

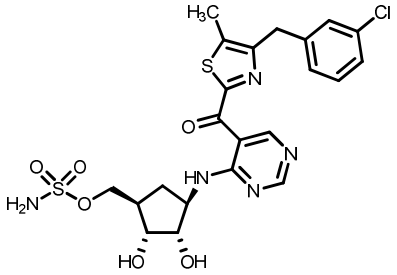
I-349b



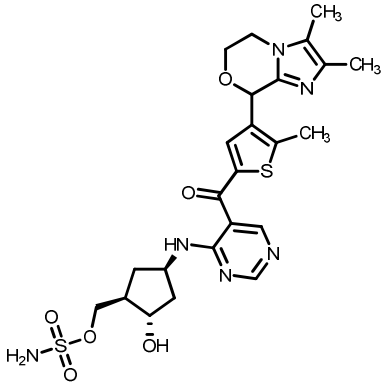
I-350



I-351



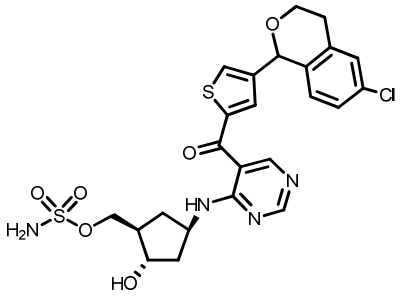
I-352



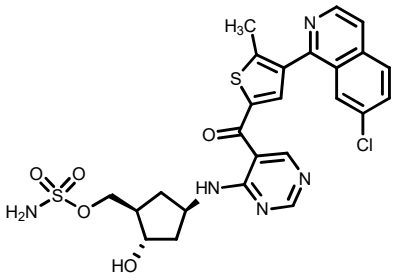
I-356

I-356a

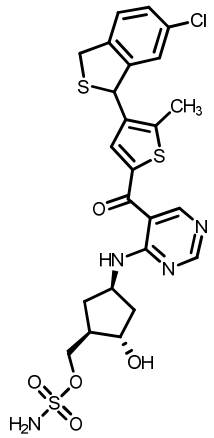
I-356b



I-357

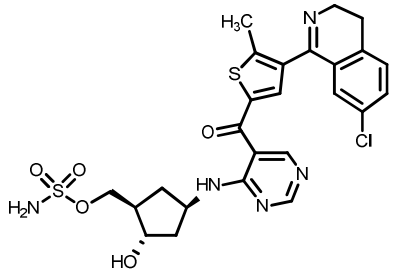


I-358

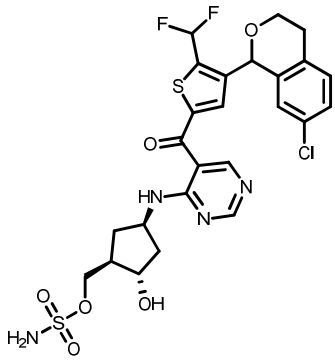


I-359a

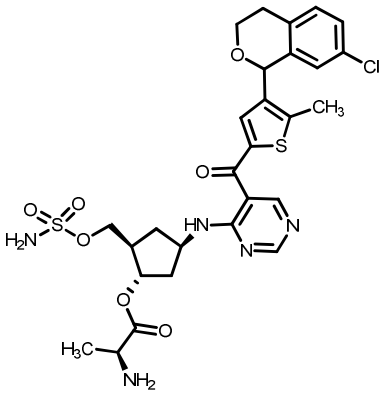
I-359b



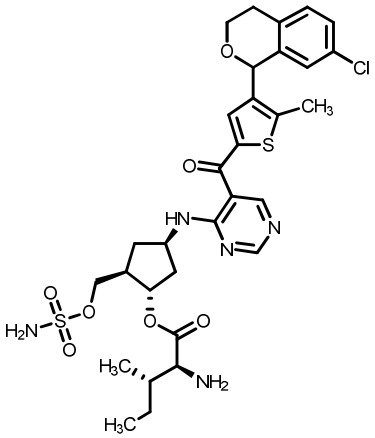
I-360



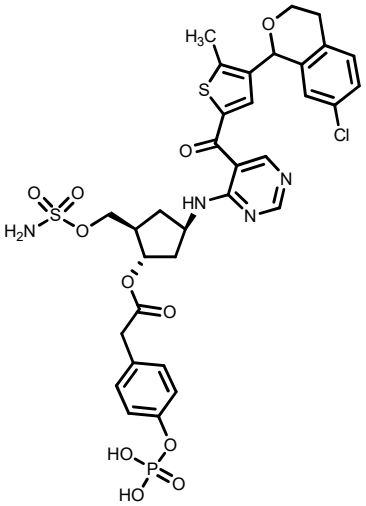
I-361



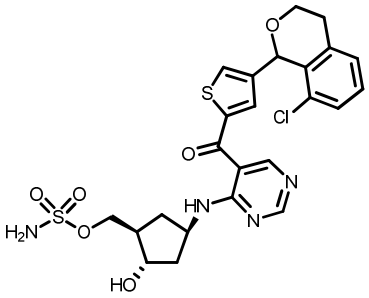
I-362



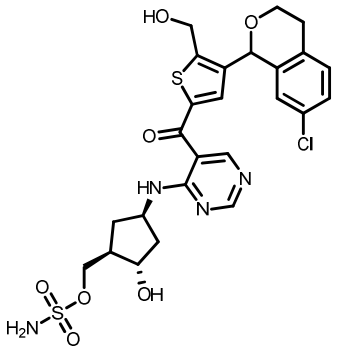
I-363



I-364



I-365



I-366

Las entidades químicas en la Tabla 1 también se pueden identificar por medio de los siguientes nombres químicos:

Compuesto N.°	**Nombre**
I-1	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-1a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-1b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-2 y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-2a o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-2b o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-3 y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-3a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-3b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-4 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-4a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-4b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-5 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-5a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-5b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-6 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-6a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-6b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-7 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-7a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-7b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(metoximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-8 y

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-8a o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-8b o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-9 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-9a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-9b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-10 y

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-10a o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-10b o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-11 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-11a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-11b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-12 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-12a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-12b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-13 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-14a o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-14b o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-15 y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-15a o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-15b o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-16a o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-16b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-17 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-18 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-18a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-18b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-19 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-19a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-19b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-bromo-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-20a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-20b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(5-cloro-2-furil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-21 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(5-cloro-2-furil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-22 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-22a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-22b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-24a o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-24b o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-bromofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-25	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-25a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-25b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(6-cloropiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-26	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metil sulfamato
		[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-27a	o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-27b o

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-amino-1-(3-bromofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-28 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-28a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-28b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-29	y
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-29a	o
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-29b	o
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	I-30	y
		{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
		{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	I-30a	o
		{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-30b o

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-31 y

[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2S)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-32 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2R)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2S)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-32a o

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2R)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2S)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-32b o

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2R)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-33 [(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobencil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-34	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-bromobencil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-35	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-36	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-36a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-36b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-amino(3-clorofenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-37	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4-yodo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-38	y	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-38a	o	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-38b	o	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-39		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-bromo-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-40	y	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-41 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-41a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2S)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-41b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(2R)-tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-42 y

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-42a o

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-42b	o
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-43	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-44	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-45	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[5-metil-4-(3-metilbencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-46	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-47	y
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-47a	o
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-47b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-48 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-49 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-50 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-51	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-52	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-53	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-bromopiridin-2-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-54	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(6-bromopiridin-2-il)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-55	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-cloro-1H-pirazol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-56	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(fenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-57	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[4-(3-metilbencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato y {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-58a	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato o {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-58b	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato o {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidroxi-1-feniletil]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-59	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-60	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(3-metilbencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-61	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-cloro-4-fluorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-62	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(3-yodobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-63 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-metoxifenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-64 [(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-bromobencil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-65 [(1R,2R,3R,4R)-3-fluoro-2-hidroxi-4-({5-[5-metil-4-(3-metilbencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

I-66 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloro-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(2R)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-67 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(2S)-2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(R)-fenilsulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-68 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(S)-fenilsulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(5-metil-4-{(R)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
	I-69	y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(5-metil-4-{(S)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
	I-70	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etinilbencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	I-71	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-72	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-cloro-4-(3-clorobencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-73a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-73b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-74	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-75	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[4-(3-clorobencil)-5-metil-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-76	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-77	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-(3-clorobencil)-5-[(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-78	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4-metil-1H-pirazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-79	[(1R,2S,4R)-4-({5-[4-(3-clorobencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-80	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2-metoxifenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-81	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[3-(metilsulfanil)bencil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-82	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-bromobencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-83	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-84	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-cloro-2-fluorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-85	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(2-metoxifenil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(2-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-86	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(2-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-87	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-(5-bencil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-88	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-bencil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-89	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-90	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-90a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-90b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-91	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(fenoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-92	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-93	[(1R,2S,4R)-4-({5-[5-(3-clorobencil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-94	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-95 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-96 [(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-97 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-fluorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-98 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-bromofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-99 {(1R,2R,3R,4R)-3-fluoro-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(3-yodobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

I-100 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-101 {(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-102 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-102a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-102b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(5-cloro-2-tienil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-103	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(5-cloro-2-tienil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-104	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-diclorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-105	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-106	y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-106a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-106b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-107	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-108	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(2-feniletil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-109	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[5-metil-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-110	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-111	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-etilbencil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-112	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-5-cloro-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-113	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[3-(difluorometoxi)bencil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-114	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(1H-indol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-115	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-bencil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-116	y
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-117	y
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-117a	o
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-117b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-118	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-bromo-4-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-119	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-120	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-clorofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-121	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(2S)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(2R)-2-feniltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-122	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-{(R)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-{(S)-[3-(trifluorometil)fenil]sulfinil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-123	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(3-metoxibencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

I-124	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-cianofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-125	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-cloro-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-126	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(6-metoxi-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-127	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(5-bencil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-128	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-ciano-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-129	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-clorofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-130	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[4-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-131	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2-metilfenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-132	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(6-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-134	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{[5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-135	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-135a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-135b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-1-(3-clorofenil)etil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-136	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxi-2-feniletil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-137	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[5-metil-4-(fenilsulfanil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

I-138	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(3-clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-139	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4,5-dibencil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-140	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-141	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-142	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobencil)-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-143	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-144	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4,5-dibencil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-145	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(5-metil-4-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-146	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-147	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{[(2-clorofenil)sulfanil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-148	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-bromo-2-ciano-1H-pirrol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-149	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-(2,5-diclorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-(2,5-diclorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-150	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-151	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-cloro-5-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-151a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-cloro-5-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-151b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-cloro-5-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-152	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-153	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-153a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-153b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-154	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)tetrahidro-2H-piran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-155	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-diclorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-156	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-etoxifenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-157	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(4-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-158	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[5-(2-clorofenil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-159	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloro-2,3-dihidro-1H-indol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-160	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-161	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2-yodofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-162	[(1R,2R,3R,4R)-4-({5-[(4-bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-163	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-clorofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-164	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-165	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-166	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-ciclohexiltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-ciclohexiltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-167	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-168	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(6,7-dihidrotieno[3,2-c]piridin-5(4H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-169	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(6-ciano-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-170	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-pirrol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-171	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridin-1-ilmetil)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-172	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-ciclohexil(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-ciclohexil(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-173	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-dihidro-2H-tiopiran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-174	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(R)-hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(S)-hidroxi(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-175	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-176	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[2-(trifluorometoxi)fenoxi]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-177	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(fenilsulfanil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-178	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[2-(4-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-179	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-ciano-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-180	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2,3-diclorofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-181	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-182	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2-etilfenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-183	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-184	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[6-(trifluorometil)-1H-indol-1-il]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-185	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-cianobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-186	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(1H-pirrolo[2,3-c]piridin-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-187	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1,3-dihidro-2H-isoindol-2-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-188	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[2-(trifluorometil)fenoxi]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-189	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(5-cloro-4-{[3-(trifluorometil)fenil]sulfanil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-190	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(5,6-dihidroimidazo[1,2-a]pirazin-7(8H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-191	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2-isopropilfenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-192	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(1H-bencimidazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-193	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-dihidrofuran-3-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-194	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3-ciano-1H-pirrol-1-il)metil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-195	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxi-2-metilpropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-196	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-dihidro-2H-piran-4-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-197	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1S)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato y {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{4-[(1R)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-199	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(ciclohexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-200	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-201	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(2-isopropoxifenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-202	{(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-[(5-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-203	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfonil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-204	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3,6-dihidropiridin-1(2H)-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-205	{(1R,2R,3R,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-206	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[5-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-207	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-208	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-benzoil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-209	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2S)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato y {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[(2R)-2-(3-clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bitiofen-5'-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-210	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5-cloropiridin-3-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-211	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-212	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[5-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-215	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-216	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

I-217 {(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

I-218 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-219 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(2,5-dihidro-1H-pirrol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-220 [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

I-221 {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-({3-[(dimetilamino)metil]-1H-indol-1-il}metil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

I-222 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(bencilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-223 [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

I-224 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-difluoropiperidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-225 [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[(3R)-3-metilpiperidin-1-il]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[(4-{[(3S)-3-metilpiperidin-1-il]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-226	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-227	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-(3-clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-228	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-229	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-acetil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-230	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-231	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-233	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-234	[(1R,2S,4R)-4-{[5-(4-acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-235	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[5-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-236	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[2-cloro-5-(5-fenil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-237	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-238	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2S)-2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(2R)-2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-239	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato
I-240	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-241	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4-fenilpiperazin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-242	[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-acetil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-243	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4-bromo-1H-imidazol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-247a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-247b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-248a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-248b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-249a	o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-249b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-250	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-250a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-250b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-251	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-251a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-251b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-252	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-252a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-252b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-253	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-253a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-253b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-254	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-254a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-254b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-255a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-255b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-256	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-256a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-256b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-257	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-257a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-257b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-258	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-258a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-258b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-(trifluorometil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-259	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-259a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-259b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-260	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-difluoro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-260a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,5-difluoro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-260b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,5-difluoro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-261 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-261a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-261b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-262 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-262a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-262b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-263a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-263b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-264	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-264a	o [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-264b	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-265	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-265a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-265b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-266	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-266a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-266b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-267	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-267a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-267b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-268	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-268a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-268b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-269	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-269a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7S)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-269b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(7R)-4,7-dihidro-5H-tieno[2,3-c]piran-7-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-270	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato y {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-270a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato o {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-270b	o {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

	[(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-271a	o [(1R,2R,3R,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-272a	o {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-272b	o {(1R,2S,4R)-4-[(5-{4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-273	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-274	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-274a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-274b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-275	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-276	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-276a	o
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-276b	o
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-277	y
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-277a	o
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-277b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-278	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-278a	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-278b	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-279	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-279	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-279a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-279b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-280	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-280a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-280b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-4H-1,3-benzodioxin-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-281	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-spiro[ciclopropan-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-281a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-spiro[ciclopropan-1,4'-isocromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1'R)-1'H-spiro[ciclopropan-1,4'-isochromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-281b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1'S)-1'H-spiro[ciclopropan-1,4'-isochromen]-1'-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-282	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-282a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-282b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-283	y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-283a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-283b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-284a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-284b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-285	
I-285a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-285b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-286	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-286a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-286b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8S)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2-cloro-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-287	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-287a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-287b

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-288

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-289

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-289a

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-289b

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-290a

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-290b

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6,7-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-291

y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-291a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-291b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-292a	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-292b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-293 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-293a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-293b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-4,4-difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-294 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-294a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-294b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-295	[(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-2,3-dihidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-296	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-3-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-297 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-297a o

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-297b o

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-298 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-298a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4S)-2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-298b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(4R)-2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-299	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato y {(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-299a	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato

	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-299b	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-300a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-300b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-301	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-301a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-301b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-302	[(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2R,3S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-303	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-8-fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-304	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-305	y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-305a	o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
	I-305b	o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirano[4,3-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-306	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-307	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-307a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-307b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-308 y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-309 y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-metil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-310 y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-310a o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-310b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-311a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-311b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-313	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-ciano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-ciano-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-314 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-314a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-314b o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4S)-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-315 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(4R)-2-(trifluorometil)-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-316 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-317 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-318 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-319 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-2,3,4,5-tetrahidro-1H-2-benzazepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-320	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-320a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-320b	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isotiocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-321	y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-322 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-5-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-323 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-ciano-4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-324 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-ciano-4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-325 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-5-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1R)-6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-327 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-cloro-4-[(1S)-6-cloro-3-oxo-1,3-dihidro-2-benzofuran-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1R)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il}-5-metil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-329 y

[(1R,2S,4R)-4-({5-[(4-{(1S)-7-[(dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il}-5-metil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil aminoacetato

I-330

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5R)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-331 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(5S)-8,8-difluoro-7,8-dihidro-5H-pirano[4,3-b]piridin-5-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4S)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-332 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4R)-2-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4S)-3-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-333 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(4R)-3-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

(1R)-7-cloro-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato

I-334 de ter-butilo y

(1S)-7-cloro-1-(5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-335 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-335a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-335b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-336	(1R)-7-cloro-1-(2-cloro-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo y (1S)-7-cloro-1-(2-cloro-5-{[4-({(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo
I-337	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(trifluorometil)-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-338	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato
I-339	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8S)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8R)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8S)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-339a	o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8R)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-339b	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8S)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(8R)-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-341	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-7-metoxi-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato
I-342	[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-4-oxo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-4-oxo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-343a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1S)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-343b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-[(1R)-8-cloro-1,3,4,5-tetrahidro-2-benzoxepin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-344	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-345	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-dihidro-1H-[1,4]oxazino[4,3-a]bencimidazol-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-346	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil 3-[(fosfonooxi)metil]benzoato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-etil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-etil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1R)-7-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-347 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(1S)-7-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8R)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

I-348 y

[(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-{[5-({5-metil-4-[(8S)-2-(pirrolidin-1-il)-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-349 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-349a o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-349b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-350	[(1R,2R,3S,4R)-4-({5-[(5-bencil-1,3-tiazol-2-il)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-351	{(1R,2S,4R)-2-hidroxi-4-[(5-{[4-(3-metilbencil)-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato
I-352	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-353	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(3-clorobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-354	{(1R,2R,3S,4R)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-355	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

		[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-355a	o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-355b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-il}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-356	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
	I-356a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-356b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(8R)-2,3-dimetil-5,6-dihidro-8H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-357	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-358	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-cloroisoquinolin-1-il)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-359a	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-359b	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-360	{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato
I-361	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluorometil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-(difluorometil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato
I-362	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-aminopropanoato
I-363	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S,3S)-2-amino-3-metilpentanoato
I-364	(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil [4-(fosfonooxi)fenil]acetato
I-365	[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-8-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-366 y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-(hidroximetil)-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il](metil)amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

Se apreciará que las entidades químicas de esta revelación se puedan derivar en grupos funcionales para proporcionar derivados de profármacos que son capaces de reconvertirse en las entidades químicas principales in *vivo*. Los ejemplos de tales profármacos incluyen los derivados fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles. Más específicamente, el profármaco de la entidad química de esta revelación es un éter o éster del grupo –OH de la entidad química. Los profármacos de acuerdo con esta revelación incluyen aquellos en donde R^b es $-C(O)-R^{bx}$, en donde R^{bx} tiene los valores descritos en la presente, tal como se trató con anterioridad. Además, varios enfoques para proporcionar profármacos son conocidos por los expertos en el arte, como se describe en, por ejemplo, Li et al., "Prodrugs of Nucleoside Analogues for Improved Oral Absorption and Tissue Targeting", *J. Pharm. Sci*. 97, 1109-34 (2008); Rautio et al., "Prodrugs: design and clinical applications", *Nat. Rev. Drug Discovery* 7, 255-270

(2008); y Rautio, *Prodrugs and Targeted Delivery*, Wilei-VCH (2011) (ISBN-10: 3527326030).

Tal como se usa en la presente, "cristalino" se refiere a un sólido en el cual los átomos, moléculas o iones constituyentes se empacan en un patrón tridimensional de repetición con un orden regular que posee una estructura química muy regular. En particular, un compuesto o sal cristalina se puede producir como una o más formas cristalinas. A los fines de la presente solicitud, las expresiones "forma cristalina" y "polimorfismo" son sinónimos; los términos hacen una distinción entre cristales que poseen propiedades distintas (por ejemplo, distintos patrones de XRPD, resultados distintos de barrido de DSC). Los pseudopolimorfismos son típicamente diferentes solvatos de un material y, por lo tanto, las propiedades de los pseudopolimorfismos difieren entre sí. Por lo tanto, se considera en la presente que cada polimorfismo y pseudopolimorfismo distinto es una forma cristalina diferente.

"Sustancialmente cristalino" se refiere a compuestos o sales que son cristalinos en al menos un porcentaje en peso particular. En algunas formas de realización, el compuesto o

sal es sustancialmente cristalino. Los ejemplos de una forma cristalina o forma sustancialmente cristalina incluyen una forma cristalina individual o una mezcla de diferentes formas cristalinas. Los porcentajes en peso particulares incluyen 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88 %, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 99,9 %. En algunas formas de realización, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 70 % cristalinas. En algunas formas de realización, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 80 % cristalinas. En algunas formas de realización, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 85 % cristalinas. En algunas formas de realización, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 90 % cristalinas. En algunas formas de realización, sustancialmente cristalino se refiere a compuestos o sales que son al menos 95 % cristalinas.

El término “hidrato” incluye, por ejemplo, hemihidratos, monohidratos, sesquihidratos, dihidratos y trihidratos. En algunas formas de realización, un hidrato, tal como un sesquihidrato, puede prepararse mediante la cristalización de una entidad química descrita en la presente a partir de

etanol/agua destilada. En algunas formas de realización, un hidrato puede prepararse mediante la cristalización de una entidad química descrita en la presente a partir de amortiguador de citrato acuoso 50 mM a un pH de alrededor de 4,5.

El término "colocación" se refiere a la adición de material cristalino a una solución o mezcla para iniciar la cristalización.

Algunas formas de realización se refieren a compuestos o sales donde al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Algunas formas de realización se refieren a un compuesto o sal donde al menos un porcentaje particular en peso del compuesto o sal es cristalino. Los porcentajes en peso particulares incluyen 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 87 %, 88%, 89 %, 90 %, 91 %, 92 %, 93 %, 94 %, 95 %, 96 %, 97 %, 98 %, 99 %, 99,5 % y 99,9 %. Cuando un porcentaje en peso particular del compuesto o sal es cristalino, el resto del compuesto o sal es la forma amorfa del compuesto o sal. Cuando un porcentaje en peso particular del compuesto o sal es una forma cristalina designada, el resto del compuesto o sal es alguna combinación de la forma amorfa del compuesto o sal y una o

más formas cristalinas del compuesto o sal excluyendo la forma cristalina designada.

Cuando una forma cristalina de un compuesto o sal se identifica usando una o varias temperaturas de un perfil de DSC (por ejemplo, inicio de la transición endotérmica, fusión, etc.), cada uno de los valores de temperatura se entiende como el valor dado ± 2 °C.

Cuando una forma cristalina de un compuesto o sal se identifica usando uno o varios picos de un patrón de Raman expresado como cm^{-1}, se entiende el valor dado ± 0.2 cm^{-1}, a menos que se exprese otra cosa.

Formas en estado sólido de I-257b. Se proporciona una clasificación de información de caracterización que es suficiente pero no absolutamente necesaria, para describir el compuesto anhidro de la Forma cristalina 1 I-257 ("I-257b Forma 1").

Figura 1 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD) de la Forma 1 del compuesto I-257b obtenido usando radiación CuKα. Los picos identificados en la Figura 1 incluyen aquellos enumerados en la siguiente tabla.

Ángulo (2 Theta) °	**Intensidad relativa**
7,0	2,7%
9,4	5,6%
10,2	7,5%
13,0	13,4%
14,5	62,5%
17,5	10,5%
18,2	15,4%
18,6	96,8%
19,1	29,0%
20,7	41,5%
21,4	23,8%
21,7	74,8%
22,6	53,9%
24,0	30,0%
24,8	19,1%
25,2	100,0%
25,8	27,2%
26,7	12,6%
27,0	5,9%
27,9	38,0%
29,1	2,7%

En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico en el ángulo 2θ 25,2°. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 25,2° y 18,6°. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 25,2°, 21,7°, 18,6° y 14,5°. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 25,2°, 21,7°, 18,6°, 14,5°, 22,6°, 20,7° y 27,9°. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 25,2°, 21,7°, 18,6°, 14,5°, 22,6°, 20,7°, 27,9°, 24,0°, 19,1°, 25,8° y 21,4°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,1°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,2°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,3°. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en Figura 1.

En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se

caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 14,5 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 4,1°, 7,2° y 10,7° respecto al pico de referencia. La expresión "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD considerado por un experto en el arte que informa sobre la forma polimórfica del material, *es decir*, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14,2°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 18,3°, 21,4° y 24,9°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14,3°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 18,4°, 21,5° y 25,0°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 14,4°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 18,5°, 21,6° y 25,1°; etc. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 14,5 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 4,1°, 6,2°, 7,2°, 8,1°, 10,7° y 13,4° respecto al pico de referencia. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 14,5 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 4,1°, 4,6°, 6,2°, 6,9°, 7,2°, 8,1°, 9,5°, 10,7°, 11,3° y 13,4° respecto

al pico de referencia. Cualquiera de los picos considerados por un experto en el arte que informan sobre la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos luego se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 25,2°, entonces los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de -3,5°, -6,6° y -10,7° respecto al pico de referencia.

En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación es o comprende sustancialmente I-257b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 70% en peso de I-257b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 80% en peso de I-257b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 90% en peso de I-257b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 95% en peso de I-257b Forma 1 cristalina.

FIG. 8 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de I-257b Forma 1. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una

muestra, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 8. FIG. 8 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 57,8 °C y un pico a aproximadamente 83,2 °C. FIG. 8 también muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 135,0 °C y un pico a aproximadamente 143,8 °C. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 57,8 °C. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con pico a aproximadamente 83,2 °C. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 135,0 °C. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con pico a aproximadamente 143,8 °C.

FIG. 9 muestra un perfil de análisis termogravimétricos (TGA) de I-257b Forma 1. El termograma de TGA grafica la pérdida en porcentaje del peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. FIG. 9 muestra aproximadamente el

2,7% en peso de pérdida a 79,5 °C. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 9. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA con aproximadamente el 2,7% en peso de pérdida a 79,5 °C.

FIG. 10 muestra un patrón de Raman de I-257b Forma 1 incluyendo datos en la región de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 10. FIG. 11 muestra un patrón de Raman de I-257b Forma 1 incluyendo datos en la región de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.

En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1450 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1572 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1422 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de

Raman con un pico a 754 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1450, 1572, 1422 y 754 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1450, 1572 y 1422 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1450 y 1572 cm^{-1}.

En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-v):

(I-i) un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 25,2°, 21,7°, 18,6° y 14,5°;

(I-ii) un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 8;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 9;

(I-iv) un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 10;

(I-v) un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 11.

En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se

caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-257b Forma 1 se caracteriza por todas las cinco de las características (I-i)-(I-v).

Formas en estado sólido de I-263a. Se proporciona una clasificación de información caracterizante que es suficiente, pero no absolutamente necesaria para describir el compuesto I-263a anhidro de Forma cristalina 1 ("I-263a Forma 1").

Figura 2 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD) de la Forma 1 de compuesto I-263a obtenido radiación CuKα. Los picos identificados en la Figura 2 incluyen aquellos enumerados en la siguiente tabla.

Ángulo(2 Theta)	Intensidad relativa
4,7	8,1%
7,1	11,7%
9,5	10,8%
9,7	13,1%
13,3	5,5%
14,1	9,0%
15,1	18,5%
16,3	13,7%
17,0	13,6%
17,7	6,6%
17,9	12,6%
18,2	12,0%
18,9	29,4%
19,5	37,2%
20,1	10,1%
20,5	9,2%
21,6	100,0%
22,6	7,2%
23,5	14,6%
24,6	6,1%
26,3	19,6%
27,2	21,2%
28,8	13,6%

En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico en el ángulo 2θ 21,6°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,6° y 19,5°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,6°, 19,5°, 18,9° y 27,2°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,6°, 19,5°, 18,9°, 27,2°, 26,3°, 15,1° y 23,5°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,6°, 19,5°, 18,9°, 27,2°, 26,3°, 15,1°, 23,5°, 16,3°, 17,0°, 28,8° y 9,7°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,1°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,2°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,3°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en Figura 2.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se

caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 18,9 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 0,6°, 2,7° y 8,3° respecto al pico de referencia. La expresión "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD considerado por un experto en el arte que informa sobre la forma polimórfica del material, *es decir*, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,6°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 19,2°, 21,3° y 26,9°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,7°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 19,3°, 21,4° y 27,0°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,8°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 19,4°, 21,5° y 27,1°; etc. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 18,9 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de -3,8°, 0,6°, 2,7°, 4,6°, 7,4° y 8,3° respecto al pico de referencia. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 18,9 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de -9,2°, -3,8°, -2,6°, -1,9°, 0,6°, 2,7°, 4,6°, 7,4° y 8,3° y 9,9° respecto al

pico de referencia. Cualquiera de los picos considerados por un experto en el arte que informan sobre la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos luego se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 21,6°, luego los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de –2,7°, –2,1° y 5,6° respecto al pico de referencia.

En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación es o comprende sustancialmente I-263a Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 70% en peso de I-263a Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 80% en peso de I-263a Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 90% en peso de I-263a Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 95% en peso de I-263a Forma 1 cristalina.

FIG. 4 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de I-263a Forma 1. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una

muestra, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 4. FIG. 4 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 179,4 °C y un pico a aproximadamente 184,0 °C. FIG. 4 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 279,0 °C y un pico a aproximadamente 282,4 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 179,4 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con pico a aproximadamente 184,0 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 279,0 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento exotérmico con pico a aproximadamente 282,4 °C.

FIG. 5 muestra un perfil de análisis termogravimétricos (TGA) de I-263a Forma 1. El termograma de TGA grafica la pérdida en porcentaje del peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. FIG. 5 muestra aproximadamente 0,9

% en peso de pérdida a 170,4 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 5. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA con aproximadamente 0,9 % en peso de pérdida a 170,4 °C.

FIG. 6 muestra un patrón de Raman de I-263a Forma 1 incluyendo datos en la región de 500 cm^{-1} a 3000 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 6. FIG. 7 muestra un patrón de Raman de I-263a Forma 1 incluyendo datos en la región de 200 cm^{-1} a 1600 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1441 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1604 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con un pico a 1583 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de

Raman con un pico a 1381 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1441, 1604, 1583 y 1381 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1441, 1604 y 1583 cm^{-1}. En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por un patrón de Raman con picos a 1441 y 1604 cm^{-1}.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-v):

(I-i) un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,6°, 19,5°, 18,9° y 27,2°;

(I-ii) un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 4;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 5;

(I-iv) un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 6;

(I-v) un patrón de Raman sustancialmente como se muestra en la FIG. 7.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se

caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-263a Forma 1 se caracteriza por todas las cinco de las características (I-i)-(I-v).

En algunas formas de realización, la entidad química I-263a es un hidrato. En algunas formas de realización, la entidad química I-263a es un sesquihidrato. En algunas formas de realización, la entidad química I-263a es un hidrato comprendido entre 2 y 3 equivalentes de H_2O.

I-263a Forma 2. Se proporciona una clasificación de información de caracterización que es suficiente pero no absolutamente necesaria, para describir el compuesto sesquihidratado de la Forma cristalina 2 I-263a ("I-263a Forma 2"). I-263a Forma 2 puede prepararse mediante la cristalización de I-263a a partir de un sistema de solventes que contiene agua (por ejemplo, agua destilada) y un solvente orgánico tal como metanol, etanol, alcohol isopropílico, acetonitrilo, formamida o 1,4-dioxano.

La Figura 14 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la I-263a Forma 2 obtenido usando radiación Cu*Kα*. Los picos identificados en la Figura 14 incluyen aquellos enumerados en la siguiente tabla.

Ángulo (2 Theta)	**Intensidad relativa**
3,1	21,4%
9,4	6,2%
10,1	4,4%
10,9	12,7%
11,9	11,2%
13,0	32,8%
14,2	4,0%
15,5	5,9%
16,8	6,0%
17,9	7,3%
19,0	100,0%
19,5	4,4%
20,4	4,2%
21,1	10,2%
22,0	28,3%
22,4	12,2%
22,9	6,0%
24,0	9,4%

25,1	10,2%
26,2	11,6%
27,1	14,0%
31,4	6,3%

En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico en el ángulo 2θ 19,0°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 19,0° y 13,0°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 19,0°, 13,0°, 22,0° y 3,1°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 19,0°, 13,0°, 22,0°, 3,1°, 27,1°, 10,9° y 22,4°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 19,0°, 13,0°, 22,0°, 3,1°, 27,1°, 10,9°, 22,4°, 26,2°, 11,9°, 25,1° y 21,1°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,1°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,2°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,3°. En algunas formas de

realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en Figura 14.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 3,1 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 9,9°, 15,9° y 18,9° respecto al pico de referencia. La expresión "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD considerado por un experto en el arte que informa sobre la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 2,8°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 12,7°, 18,7° y 21,7°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 2,9°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 12,8°, 18,8° y 21,8°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 3,0°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 12,9°, 18,9° y 21,9°; etc. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 3,1 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 7,8°, 9,9°, 15,9°, 18,9°, 19,3° y 24,0° respecto al pico de referencia. En algunas

formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 3,1 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 7,8°, 8,8°, 9,9°, 15,9°, 18,0°, 18,9°, 19,3°, 22,0°, 23,1° y 24,0° respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos considerados por un experto en el arte que informan sobre la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos luego se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 19,0°, entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -15,9°, -6,0° y 3,0° con respecto al pico de referencia.

Las mediciones de Karl Fischer de I-263a Forma 2 muestran un contenido de agua de alrededor del 4,8%. Un perfil de análisis termogravimétricos (TGA) de I-263a Forma 2 puede mostrar que la pérdida porcentual del peso de la muestra como función de la temperatura, en donde la velocidad de cambio de temperatura es de aproximadamente 10 °C/min, es de aproximadamente 5 % de pérdida de peso a 50,7°C. El perfil de TGA también puede mostrar que la pérdida porcentual del peso de la muestra como función de la temperatura, en donde la velocidad de cambio de temperatura es de aproximadamente 10 °C/min, es de aproximadamente 10,1 % de pérdida de peso a 252,8°C. Un perfil de calorimetría diferencial de barrido

(DSC) de I-263a Forma 2 puede mostrar lo siguiente con respecto al flujo de calor como una función de la temperatura a partir de una muestra de I-263a Forma 2, donde la velocidad del cambio de temperatura es de alrededor de 10 °C/min. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 47,7 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 60,7 °C.En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un evento endotérmico con un pico a aproximadamente 73,8 °C.En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 132,9 °C.En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por un evento exotérmico con un pico a aproximadamente 149,3 °C.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-v):

(I-i) un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 3,1°, 13,0°, 19,0° y 22,0° tal como se muestra en la FIG. 14;

(I-ii) un perfil de DSC caracterizado por al menos

dos de un evento endotérmico con un pico a alrededor de 47,7 °C, un evento endotérmico con un pico a alrededor de 60,7 °C, un evento endotérmico con un pico a alrededor de 73,8 °C, un evento exotérmico con un pico a alrededor de 132,9 °C y un evento exotérmico con un pico a alrededor de 149,3 °C;

(I-iii) un perfil de TGA caracterizado por al menos uno de una pérdida de peso de aproximadamente 5 % a 50,7°C y una pérdida de peso de aproximadamente 10,1 % a 252,8°C

(I-iv) un contenido de agua de alrededor de 4,8% de acuerdo con mediciones de Karl Fischer.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iv). En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-iv). En algunas formas de realización, I-263a Forma 2 se caracteriza por las cuatro características (I-i)-(I-iv).

I-263a Forma 3. Se proporciona una clasificación de información de caracterización que es suficiente pero no absolutamente necesaria, para describir el compuesto hidratado de la Forma cristalina 3 I-263a ("I-263a Forma 3"). I-263a Forma 3 puede prepararse mediante la cristalización de

I-263a a partir de amortiguador de citrato acuoso 50 mM a un pH de alrededor de 4,5.

La Figura 15 muestra un patrón difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la I-263a Forma 3 obtenido usando radiación Cu*Kα*. Los picos identificados en la Figura 15 incluyen aquellos enumerados en la siguiente tabla.

Ángulo(2 Theta)	**Intensidad relativa**
9,0	14,0%
9,9	19,8%
12,4	23,2%
14,6	14,9%
15,6	100,0%
16,2	55,0%
17,1	18,8%
17,8	24,1%
18,0	44,1%
18,3	21,9%
19,2	35,0%
19,4	27,0%
20,0	39,3%
20,3	26,7%
20,7	26,3%
21,3	18,4%

21,8	25,6%
22,3	29,2%
23,1	31,4%
23,9	15,4%
24,9	17,9%
25,4	25,6%
27,2	13,2%

En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico en el ángulo 2θ 15,6°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 15,6° y 16,2°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0° y 20,0°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, 19,2°, 20,0°, 22,3° y 23,1°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0°, 19,2°, 20,0°, 22,3°, 23,1°, 20,3°, 20,7°, 21,8° y 25,4°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,1°. En

algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,2°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,3°. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en Figura 14.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 15,6 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 0.6°, 2.4° y 4.4° respecto al pico de referencia. La expresión "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD considerado por un experto en el arte que informa sobre la forma polimórfica del material, es decir, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15,3°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 15,9°, 17,7° y 19,7°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15,4°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 16,0°, 17,8° y 19,8°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 15,5°, los picos de relativos tendrán

ángulos 2θ de 16,1°, 17,9° y 19,9°; etc. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 15,6 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 0,6°, 2,4°, 3,6°, 4,4°, 6,7° y 7,5° respecto al pico de referencia. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 15,6 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 0,6°, 2,4°, 3,6°, 4,4°, 4,7°, 5,1°, 6,2°, 6,7°, 7,5° y 9,8° respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos considerados por un experto en el arte que informan sobre la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos luego se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,0°, entonces los picos relativos tendrán ángulos 2θ de -2,4°, -1,8° y 2,0° con respecto al pico de referencia.

La Figura 16 muestra un perfil de análisis termogravimétricos (TGA) de I-263a Forma 3. El termograma de TGA grafica la pérdida en porcentaje del peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. La Figura 16 muestra aproximadamente el 7,6 % en peso de pérdida a 110,3°C. La FIG 16 también muestra una pérdida de peso de aproximadamente

15,2 % a 237,8°C. En algunas modalidades, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la Figura 16. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de TGA que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 7,6 % a 110,3°C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de TGA que muestra aproximadamente una pérdida de peso de 15,2 % a 237,8°C. La pérdida de peso de aproximadamente 7,6 % a 110,3°C que se muestra en el perfil de TGA es congruente con un contenido de agua de alrededor de 2 a alrededor de 3 equivalentes molares de H_2O.

La Figura 17 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de I-263a Forma 3. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 17. La Figura 17 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 50,1 °C y un pico a aproximadamente 72,3 °C. FIG. 4 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 148,0 °C y un pico a aproximadamente 164,3 °C. En algunas

formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de DSC con un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 50,1 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de DSC con un evento endotérmico con pico a aproximadamente 72,3 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de DSC con un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 148,0 °C. En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza mediante un perfil de DSC con un evento exotérmico con pico a aproximadamente 164,3 °C.

En algunas modalidades, I-263a Forma 3 del compuesto I-101 se caracteriza por al menos uno de los siguientes rasgos (I-i)-(I-iii):

(I-i) un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 15,6°, 16,2°, 18,0° y 20,0° tal como se muestra en la FIG. 15;

(I-ii) un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 17;

(I-iii) un perfil TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 16.

En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iii). En algunas formas de realización, I-263a Forma 3 se caracteriza por las tres características (I-i)-(I-iii).

Formas en estado sólido de *I-256b.* Se proporciona una clasificación de información caracterizante que es suficiente, pero no absolutamente necesaria para describir el compuesto I-256b anhidro de Forma cristalina 1 ("I-256b Forma 1").

Figura 3 muestra un patrón de difracción de polvos por rayos X (XRPD) de la Forma 1 de compuesto I-256b obtenido radiación CuKα. Los picos identificados en la Figura 3 incluyen aquellos enumerados en la siguiente tabla.

Ángulo (2 Theta)	**Intensidad relativa**
11,9	10,1%
14,8	9,9%
15,5	15,4%
16,3	37,4%
17,5	28,3%
18,7	34,8%
18,9	44,0%
19,7	20,2%

20,1	45,9%
20,6	30,0%
21,1	100,0%
21,8	15,1%
22,8	55,5%
23,3	32,1%
24,1	23,8%
25,8	10,2%
26,2	10,3%
27,0	38,3%
27,5	23,6%
27,8	19,6%
28,8	5,4%

En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico en el ángulo 2θ 21,1°. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,1° y 22,8°. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,1°, 22,8°, 20,1° y 18,9°. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,1°, 22,8°, 20,1°,

18,9°, 27,0°, 16,3° y 18,7°. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,1°, 22,8°, 20,1°, 18,9°, 27,0°, 16,3°, 18,7°, 23,3°, 17,5°, 24,1° y 27,5°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,1°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,2°. En algunas formas de realización, los ángulos 2θ dados con anterioridad tienen una tolerancia de error de ±0,3°. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD sustancialmente como se muestra en Figura 3.

En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 18,9 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de 1,2°, 2,2° y 3,9° respecto al pico de referencia. La expresión "pico de referencia" se refiere a un pico en el difractograma de XRPD considerado por un experto en el arte que informa sobre la forma polimórfica del material, *es decir*, diferenciado del ruido del instrumento. Por "relativo" se entiende que el ángulo 2θ observado de cada pico será la suma del ángulo 2θ del pico de referencia y el ángulo 2θ

relativo de ese pico. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,6°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 19,8°, 20,8° y 22,5°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,7°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 19,9°, 20,9° y 22,6°; si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 18,8°, los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de 20,0°, 21,0° y 22,7°; etc. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de 18,9 ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de -2,6°, -0,2°, 1,2°, 2,2°, 3,9° y 8,1° respecto al pico de referencia. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un patrón de XRPD con un pico de referencia con un ángulo 2θ de ± 0,3° y con picos en los ángulos 2θ de -2,6°, -1,4°, -0,2°, 1,2°, 2,2°, 3,9°, 4,4°, 5,2°, 8,1° y 8,6° respecto al pico de referencia. Cualquiera de los picos considerados por un experto en el arte que informan sobre la forma polimórfica del material puede servir como el pico de referencia y los picos relativos luego se pueden calcular. Por ejemplo, si el pico de referencia tiene un ángulo 2θ de 21,1°, luego los picos de relativos tendrán ángulos 2θ de -2,2°, -1,0° y 1,7° respecto al pico de referencia.

En algunas formas de realización, la entidad química de

acuerdo con la revelación es o comprende sustancialmente I-256b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 70% en peso de I-256b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 80% en peso de I-256b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 90% en peso de I-256b Forma 1 cristalina. En algunas formas de realización, la entidad química de acuerdo con la revelación comprende al menos 95% en peso de I-256b Forma 1 cristalina.

FIG. 12 muestra un perfil de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de I-256b Forma 1. El termograma de DSC grafica el flujo de calor en función de la temperatura de una muestra, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 12. FIG. 12 muestra un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 157,7 °C y un pico a aproximadamente 163,9 °C. FIG. 12 también muestra un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 167,1 °C y un pico a aproximadamente 172,6 °C. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se

caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con inicio de aproximadamente 157,7 °C. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento endotérmico con pico a aproximadamente 163,9 °C. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento exotérmico con inicio de aproximadamente 167,1 °C. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil de DSC con un evento exotérmico con pico a aproximadamente 172,6 °C.

FIG. 13 muestra un perfil de análisis termogravimétricos (TGA) de I-256b Forma 1. El termograma de TGA grafica la pérdida en porcentaje del peso de la muestra en función de la temperatura, siendo el cambio de la tasa de temperatura de aproximadamente 10 °C/min. FIG. 13 muestra aproximadamente 0,3 % en peso de pérdida a 141,3 °C. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 13. En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por un perfil de TGA con aproximadamente 0,3% en peso de pérdida a 141,3 °C.

En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se

caracteriza por al menos una de las siguientes características (I-i)-(I-iii):

(I-i) un patrón de XRPD con picos en los ángulos 2θ de 21,1°, 22,8°, 20,1° y 18,9°;

(I-ii) un perfil DSC sustancialmente como se muestra en la FIG. 12;

(I-iii) un perfil de TGA sustancialmente como se muestra en la FIG. 13.

En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por al menos dos de las características (I-i)-(I-iii). En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por al menos tres de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por al menos cuatro de las características (I-i)-(I-v). En algunas formas de realización, I-256b Forma 1 se caracteriza por todas las tres de las características (I-i)-(I-iii).

Como se expuso con anterioridad, la presente divulgación provee entidades químicas que son útiles como inhibidores de SAE, y por lo tanto las entidades químicas de la presente pueden ser útiles para el tratamiento de trastornos

proliferativos, inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos.

Las entidades químicas y las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación pueden ser útiles para el tratamiento del cáncer. Tal como se utiliza en la presente, el término “cáncer" se refiere a un trastorno celular caracterizado por la proliferación descontrolada o desregulada de células, una disminución en la diferenciación celular, una capacidad inadecuada para invadir el tejido circundante y/o la capacidad de establecer nuevos crecimientos en sitios ectópicos. El término “cáncer" incluye, sin limitación, los tumores sólidos y los tumores transportados por la sangre (enfermedades hematológicas malignas). El término “cáncer" comprende enfermedades de la piel, tejidos, órganos, huesos, cartílago, sangre, y vasos. El término "cáncer" comprende además los cánceres metastásicos primarios.

Por lo tanto, en algunas formas de realización, la presente divulgación provee la entidad química de la fórmula (***I***), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para su uso en el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, la presente divulgación provee una composición farmacéutica (descrita en la presente) para el tratamiento del cáncer que

comprende la entidad química de la fórmula (***I***), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En algunas formas de realización, la presente divulgación provee el uso de la entidad química de la fórmula (***I***), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de una composición farmacéutica (descrita en la presente) para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, la presente divulgación provee el uso de una cantidad efectiva de la entidad química de la fórmula (***I***), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para el tratamiento del cáncer. En algunas formas de realización, la presente divulgación provee la entidad química de la fórmula (***I***), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

Los ejemplos no limitantes de tumores sólidos que pueden ser tratados con los inhibidores divulgados incluyen: cáncer pancreático; cáncer de vejiga lo que incluye cáncer de vejiga invasivo; cáncer colorrectal; cáncer de tiroides; cáncer gástrico, cáncer de mama lo que incluye cáncer de mama metastásico; cáncer de próstata, lo que incluye cáncer de próstata dependiente de andrógeno e independiente de andrógeno; cáncer renal lo que incluye por ejemplo carcinoma

metastásico de células renales; cáncer de hígado lo que incluye por ejemplo cáncer hepatocelular y del ducto biliar intrahepático; cáncer de pulmón y de bronquios, lo que incluye cáncer celular de células no pequeñas (NSCLC, non-small cell lung cáncer), cáncer pulmonar escamoso, carcinoma bronquioalveolar (BAC), adenocarcinoma de pulmones, y cáncer pulmonar de células pequeñas(SCLC); cáncer de ovario lo que incluye por ejemplo cáncer epitelial progresivo o peritoneal primario; cáncer cervical, cáncer de útero lo que incluye por ejemplo cáncer del cuerpo uterino y de cerviz uterino; cáncer de endometrio; cáncer gástrico; cáncer de esófago; cáncer de cabeza y cuello lo que incluye por ejemplo carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello; cáncer nasofaríngeo, de la cavidad oral y de faringe; melanoma; cáncer neuroendocrino que incluye tumores neuroendocrinos metastásicos, cáncer de cerebro, inclusive por ejemplo glioma/glioblastoma, oligodendroglioma anaplásico, glioblastoma multiforme de adultos, y astrocitoma anaplásico de adultos; tumores neuroendocrinos, lo que incluye tumores endócrinos metastásicos; cáncer de huesos, y sarcoma de los tejidos blandos.

Los ejemplos de enfermedades malignas hematológicas que pueden ser tratadas con los inhibidores revelados incluyen:

leucemia mieloide aguda (AML, acute myeloid leukemia); leucemia mielogenógena (CML, chronic myelogenous leukemia), lo que incluye CML acelerada y la fase de blasto de CML (CML-BP); leucemia linfoblástica aguda (ALELO, acute lymphoblastic leukemia); leucemia linfocítica aguda; leucemia linfocítica crónica (CLL); enfermedad de Hodgkin; linfoma no de Hodgkin lo que incluye linfoma folicular y linfoma de células de manto; linfoma de las células B lo que incluye linfoma de las células B grandes difusas; linfoma de las células T; mieloma múltiple; amiloidosis; macroglobulinemia de Waldenstrom; síndromes mielodisplásicos lo que incluye anemia refractaria, anemia refractaria con sideroblastos anulares; (anemia refractaria con exceso de blastos, y RAEB en transformación; linfoma linfocítico pequeño (SLL); linfoma de zona marginal; mieloma múltiple latente; y síndromes mieloproliferativos.

En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de NHL. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas

para el tratamiento de NHL indolente. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente revelación son apropiadas para el atratamiento de linfoma folicular, linfoma linfocítico pequeño, linfma de células del manto o linfoma de zona marginal. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente revelación son apropiadas para el tratamiento de linfoma de células B grandes difusas (DLBCL) o linfoma linfocítico crónico (CLL). En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de mieloma múltiple. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de ALL, AML o MDS.

En otras formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación son adecuadas para el tratamiento de trastornos inflamatorios, cardiovasculares y neurodegenerativos que incluyen sin limitación: alergia/anafilaxis, inflamación aguda y/o crónica, artritis reumatoidea, trastornos de autoinmunidad, trombosis, hipertensión, hipertrofia cardíaca, enfermedad de Huntington y enfermedad de Alzheimer.

Por lo tanto, en otro aspecto de la presente divulgación se

proveen composiciones farmacéuticas en donde dichas composiciones comprenden cualquiera de las entidades químicas descritas en la presente, y opcionalmente comprenden un portador, adyuvante o vehículo, farmacéuticamente aceptables. En determinadas formas de realización, estos compuestos pueden adicionalmente comprender uno o más agentes terapéuticos adicionales.

También debe tenerse presente que determinadas entidades químicas de la presente divulgación pueden existir en forma libre para el tratamiento, o cuando sea adecuado, como uno de sus derivados farmacéuticamente aceptables. De acuerdo con la presente divulgación, la expresión "derivado farmacéuticamente aceptable" incluye sin limitación; profármacos, sales, ésteres, sales de dichos ésteres, farmacéuticamente aceptables, o cualquier otro aducto o derivado que al ser administrado a un paciente que lo necesite sea capaz de proveer, directa o indirectamente, una entidad química por lo demás descrita en la presente, o un metabolito o residuo de dicha entidad química.

Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que, dentro de los alcances del correcto criterio médico, son

adecuadas para su utilización en contacto con los tejidos de seres humanos y de otros mamíferos, sin ocasionar una indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similares, y que llevan implícita consigo una razonable relación entre beneficio y riesgo. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier sal no tóxica o a una sal no tóxica de un éster de un compuesto de esta divulgación que, al ser administrada a un receptor, sea capaz de proveer, directa o indirectamente, el compuesto de esta divulgación o uno de sus metabolitos o residuos provisto de una actividad inhibidora. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "uno de sus metabolitos o residuos con actividad inhibidora" da a entender que un metabolito o uno de sus residuos es también un inhibidor de SAE.

Las sales farmacéuticamente aceptables son bien conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge *et al.,* describen sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, **1977**, *66*, 1–19. Las entidades químicas de esa divulgación incluyen sales farmacéuticamente aceptables, tales como aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas, farmacéuticamente aceptables, comprenden sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales

como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante la utilización de otros métodos utilizados en la técnica tales como el intercambio de iones. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencensulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanpropionato, digluconato, dodecilsulfato, etansulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2–hidroxi–etansulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metansulfonato, 2–naftalensulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3–fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p–toluensulfonato, undecanoato, valerato, y similares. Las sales derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, de metales alcalino térreos, de amonio y de N^+(alquilo C_{1-4})$_4$. La presente divulgación también considera la cuaternización de cualesquiera grupos que contengan hidrógeno básico de las entidades químicas divulgadas en la presente.

Pueden obtenerse productos solubles o dispersables en agua o en aceite por medio de dicha cuaternización. Las sales de metales alcalinos o de metales alcalino térreos incluyen sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea adecuado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario, y amina formados mediante la utilización de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

Como se describió con anterioridad, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente divulgación comprenden adicionalmente un portador, adyuvante, o un vehículo, farmacéuticamente aceptable, lo que, tal como se utiliza en la presente, incluye cualquiera y la totalidad de los solventes, diluyentes u otro vehículo, agentes de dispersión o adyuvantes de suspensión, agentes tensioactivos, agentes isotónicos, agentes de espesamiento o de emulsión, agentes de conservación, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, adecuados para la forma de dosificación deseada. La obra: Remington's Pharmaceutical Sciences, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980) divulga diversos portadores utilizados en la formación de composiciones farmacéuticamente aceptables y técnicas

conocidas para su preparación. Excepto en el caso en que algún medio portador convencional sea incompatible con las entidades químicas de la presente divulgación, por ejemplo por el hecho de producir algún efecto biológico indeseado o por el hecho de interactuar de manera desfavorable con cualesquiera otros componentes presentes en la composición farmacéuticamente aceptable, se considera que su utilización se halla dentro de los alcances de la presente divulgación. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen sin limitación: intercambiadores de iones; alúmina; estearato de aluminio; lecitina; proteínas del suero tales como albúmina de suero humano; sustancias tampón tales como los fosfatos (lo que incluye sin limitación soluciones tampón fosfato), glicina, ácido sórbico o sorbato de potasio; mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados; agua; sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina; hidrógeno disódico; hidrógeno-fosfato disódico; hidrógeno-fosfato de potasio, cloruro de sodio, y sales de cinc; sílice coloidal; trisilicato de magnesio; polivinilpirrolidona; poliacrilatos, ceras; polímeros de bloque de polietileno-polioxipropileno; grasa de lana; azúcares tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones tales como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y sus derivados tales como

carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo, malta, gelatina; talco; excipientes tales como manteca de cacao y cera para supositorios; aceites tales como aceite de maní, aceite de semillas de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicol; ésteres tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes de deslizamiento tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; agua libre de agentes pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; y lubricantes compatibles no tóxicos tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio. Adicionalmente, en la composición también pueden hallarse presentes, de acuerdo con el criterio del formulador: agentes de coloración; agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes; agentes de conservación y agentes antioxidantes. En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación comprenden un compuesto de la Fórmula (I) (5 mg/mL); éteres de sulfobutilo de β-Ciclodextrina, sales de sodio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10 % p/v); donde la composición se ajusta a un pH de 2 +/- 0,2 mediante el uso de HCl 25 mM y

H_3PO_4; y agua para inyección (q.s. hasta un volumen de relleno, por ejemplo, 5 mL o 10 mL). En algunas formas de realización, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la divulgación comprenden un compuesto de la Fórmula (I) (10 mg/mL); éteres de sulfobutilo de β-Ciclodextrina, sales de sodio (Captisol®) (Ligand Pharmaceuticals Inc) (10% p/v); donde la composición se ajusta a un pH de 2 +/- 0,2 mediante el uso de H_3PO_4 50mM; y agua para inyección (q.s. hasta un volumen de relleno, por ejemplo, 10 mL).

Y en otro aspecto, se provee un método para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio, cardiovascular o neurodegenerativo, que comprende administrar una cantidad efectiva de una entidad química, o de una composición que la contenga, a un sujeto que lo necesite. En determinadas formas de realización de la presente divulgación, la expresión "cantidad efectiva" de la entidad química o composición farmacéutica es aquella cantidad que es efectiva para tratar un trastorno proliferativo, inflamatorio, infeccioso, neurológico o cardiovascular, o es aquella cantidad que es efectiva para tratar el cáncer. En otras formas de realización, una "cantidad efectiva" de una entidad química es aquella cantidad que inhibe la ligación del SAE.

La entidad química y sus composiciones, de acuerdo con el método de la presente invención, puede ser administrada mediante la utilización de cualquier cantidad y cualquier vía de administración que sea efectiva para tratar la enfermedad. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, en función de la especie, edad, y condición general del sujeto, la gravedad de la infección, el agente particular, su modo de administración, y similares. Las entidades químicas de la presente revelación se formulan frecuentemente en forma de dosis unitaria a efectos de facilitar la administración y para lograr la uniformidad de la dosificación. La expresión "forma de dosis unitaria" tal como se la utiliza en la presente, se refiere a una unidad físicamente discreta de agente adecuada para el paciente que ha de ser tratado. Sin embargo, se da por entendido que el uso diario total de las entidades químicas y de las composiciones de la presente revelación serán decididas por el médico a cargo dentro de los alcances de un correcto criterio médico. El nivel específico de la dosis efectiva para cualquier paciente u organismo dependerá de una variedad de factores que incluyen la enfermedad sometida a tratamiento y la gravedad de la enfermedad; la actividad de la entidad química específica utilizada; la composición específica empleada; la edad, peso corporal, salud general, sexo y dieta del paciente; el

momento de la administración, la vía de la administración, y la velocidad de excreción de la entidad química específica utilizada; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o simultáneamente con la entidad química física empleada; y otros factores similares bien conocidos en el arte de la medicina. El término "paciente", tal como se lo utiliza en la presente, se refiere a un animal, por ejemplo un mamífero, tal como un ser humano.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden ser administradas a seres humanos y a otros animales por vía oral, rectal, parenteral, intracisternal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (por ejemplo, en forma de polvos, ungüentos, lociones, pomadas o gotas), por boca, tal como un spray oral o nasal, o similares, en función de la gravedad de la infección que se está tratando. En determinadas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación pueden ser administradas por vía oral o parenteral con niveles de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50 mg/kg, por ejemplo de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, del peso corporal del sujeto por día, una o más veces por día, de manera de obtener el efecto terapéutico deseado.

Las formas de dosificación líquidas para la administración oral incluyen sin limitación: emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de las entidades químicas activas, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica tales como por ejemplo agua u otros solventes, agentes de solubilización, agentes emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (por ejemplo, aceite de semillas de algodón, de avellana, maíz, oliva, castor y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y sus mezclas. Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes de humectación, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes endulzantes, saborizantes y perfumantes.

Los preparados inyectables, por ejemplo las suspensiones acuosas inyectables estériles o las suspensiones oleaginosas inyectables estériles, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles inyectables pueden formularse de

acuerdo con la técnica conocida utilizando agentes de dispersión o humectantes y agentes de suspensión adecuados. El preparado inyectable estéril también puede ser una solución, suspensión o emulsión, estéril inyectable, en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que pueden utilizarse se encuentran: agua, solución de Ringer, U.S.P. y solución de cloruro de sodio isotónico. Además, convencionalmente se utilizan aceites fijos estériles como un solvente o medio de suspensión. Para esta finalidad puede emplearse cualquier aceite fijo blando, lo que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se utilizan ácidos grasos tales como ácido oleico.

Las formulaciones inyectables también pueden esterilizarse, por ejemplo mediante filtración a través de un filtro que retenga las bacterias, o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden ser disueltas o dispersas en agua estéril o en otro medio inyectable estéril antes de su utilización.

A efectos de prolongar el efecto de una entidad química de la presente divulgación, es frecuentemente deseable ralentizar

la absorción de la entidad química a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo mediante la utilización de una suspensión líquida de un material cristalino o amorfo que tenga una una pobre solubilidad en el agua. La velocidad la absorción de la entidad química depende entonces de su coeficiente de disolución que a su vez puede depender del tamaño de los cristales y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de una entidad química parenteralmente administrada se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo la entidad química en un vehículo aceite. Se preparan formas de deposición inyectables formando matrices de microencapsulado de la entidad química en polímeros biodegradables tales como poliláctido-poliglicólido. En función de la relación entre la entidad química y el polímero, y de la naturaleza del polímero particular utilizado, es posible controlar la velocidad de la liberación de la entidad química. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Los preparados inyectables de depósitos también se preparan encerrando la entidad química en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos del cuerpo.

Las composiciones para la administración rectal o vaginal

son, por ejemplo, supositorios que puede prepararse mezclando las entidades químicas de la presente revelación con excipientes o portadores adecuados no irritantes tales como manteca de cacao, polietilenglicol o una cera para supositorio que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y que por ello se derriten en la cavidad rectal o vaginal y liberan la entidad química activa.

Las formas de dosificación sólidas para la administración oral incluyen: cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, la entidad química activa está mezclada con por lo menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) rellenos o agentes de extensión tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirolidinona, sacarosa, y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes de desintegración tales como agar–agar, carbonato de calcio, almidón de papa o de tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, y carbonato de sodio; e) agentes retardadores de las soluciones tales como parafina; f) agentes aceleradores de la absorción tales como

compuesto de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) agentes absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita; e i) agentes lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio, y sus mezclas. En el caso de las cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes.

Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras utilizándose excipientes tales como lactosa o azúcar de leche como también polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares. Las formas de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos pueden prepararse con revestimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos que son bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. Opcionalmente pueden contener agentes opacificantes y también ser de una composición tal que liberen solamente el o los ingredientes activos, por ejemplo, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de

inmersión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina rellenas blandas o duras mediante la utilización de excipientes tales como lactosa o azúcar de leche como también polietilenglicoles de elevado peso molecular, y similares.

Las entidades químicas activas también pueden estar en forma microencapsulada junto con uno o más de los excipientes indicados con anterioridad. Las forma de dosificación sólidas de comprimidos, grageas, píldoras y gránulos, también puede prepararse con recubrimientos o envueltas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos controladores de la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de las formulaciones farmacéuticas. En tales formas de dosificación sólidas, es posible mezclar la entidad química activa junto con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales que no son diluyentes inertes, por ejemplo lubricantes para la producción de los comprimidos y otros adyuvantes para la producción de los comprimidos tales como un estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, comprimidos y

píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Pueden opcionalmente contener agentes opacificantes y también pueden ser de una composición de manera tal que liberan solamente el o los ingredientes activos, o por ejemplo, en una parte determinada del tracto intestinal, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inmersión que pueden utilizarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de una entidad química de la presente divulgación incluyen ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, sprays, inhalantes o partes. El componente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable y cualesquiera agentes de conservación o tampones necesarios de acuerdo con necesidad. Las formulaciones oftálmicas, gotas óticas, y gotas para los ojos, también se hallan incluidas dentro de los alcances de la presente divulgación. Adicionalmente, la presente divulgación incluye la utilización de parches transdérmicos, que presentan la ventaja adicional de proveer una entrega controlada de una entidad química al cuerpo. Tales formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispensando la entidad química en el medio adecuado. Los

agentes reforzadores de la absorción también pueden utilizarse para incrementar el flujo de la entidad química a través de la piel. Es posible controlar la velocidad sea proveyendo una membrana controladora de la velocidad de las absorción sea dispersando la entidad química en una matriz polimérica o en un gel.

En algunas formas de realización, una entidad química de la presente divulgación o una de sus composiciones farmacéuticas se administra en conjunción con un agente anticáncer. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión “agente anticáncer” se refiere a cualquier agente que se administre a un sujeto con cáncer a efectos de tratar el cáncer. La terapia combinada comprende la administración de los agentes terapéuticos de manera concurrente o secuencial. Como alternativa, los agentes terapéuticos pueden estar combinados en una sola composición que se administra al paciente.

En una forma de realización, las entidades químicas de la presente divulgación se utilizan en combinación con otros agentes terapéuticos. En algunas formas de realización, el agente terapéutico adicional se selecciona entre otros inhibidores de SAE. En otras formas de realización, se administra una entidad química de la presente divulgación en

conjunción con un agente terapéutico seleccionado entre un grupo consistente en agentes citotóxicos, radioterapia, e inmunoterapia. En algunas formas de realización, las entidades químicas de la presente divulgación pueden utilizarse junto con un régimen quimioterapéutico para el tratamiento de linfoma no Hodgkin resistente/recidivante que incluye DLBCL y CLL. Los regímenes quimioterapéuticos incluyen, de modo no taxativo, R-ICE (rituximab, ifosfamida, carboplatino y etopósido), R-DHAP (rituximab, dexametasona, dosis elevada de citarabina y cisplatino) y R-GDP (rituximab, gemcitabina, cisplatino y dexametasona). Se da por entendido que es posible implementar otras combinaciones sin salir de los alcances de la invención.

Dichos agentes adicionales pueden administrarse separadamente con respecto a una terapia combinada provista, como parte de un régimen de dosificación múltiple. Como alternativa, estos agentes pueden ser parte de una única forma de dosificación, mezclada conjuntamente con una entidad química de la presente divulgación. Si se los administra como parte de una terapia combinada, los dos agentes terapéuticos pueden ser administrados al mismo tiempo, secuencialmente, o de manera intermitente. La terapia combinada puede ser utilizada para cualquiera de las indicaciones terapéuticas descritas en la

presente. En algunas formas de realización, la terapia combinada es para el tratamiento de un trastorno proliferativo (por ejemplo, cáncer) en un paciente. En algunas formas de realización, el trastorno proliferativo es cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, mieloma múltiple, leucemia mieloide aguda o leucemia linfoblástica aguda.

Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a la inhibición de la actividad de SAE en una muestra biológica o en un paciente, el cual método comprende administrar al paciente, o poner en contacto dicha muestra biológica, con una entidad química de la fórmula (***I***), o con una composición que comprende dicha entidad química. Tal como se la utiliza en la presente, la expresión "muestra biológica" por lo general incluye materiales *in vivo*, *in vitro*, y *ex vivo*, y también incluye, sin limitación, los cultivos celulares o sus extractos; materiales de biopsia obtenidas de un mamífero o sus extractos; y sangre, saliva, orina, heces, semen, lágrimas u otros fluidos corporales o sus extractos.

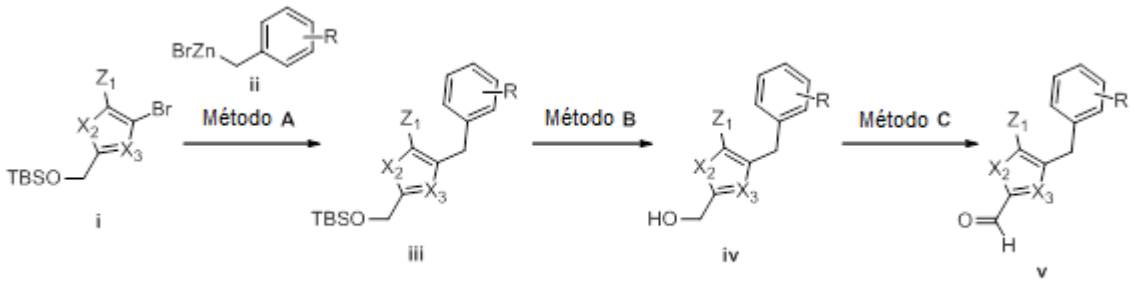
Y otro aspecto de la presente divulgación consiste en proveer un kit que comprende contenedores separados en un envase único, en donde se provee un compuesto divulgado en la

presente o una de sus composiciones farmacéuticas y/o una de sus sales en combinación con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables para su uso en el tratamiento de uno o más trastornos, síntomas y enfermedades en los que el SAE desempeña un papel.

Métodos generales de síntesis e intermediarios

Las entidades químicas de la presente revelación pueden ser preparadas por un experto en el arte a la luz de la presente revelación y conocido en el arte y/o por referencia a los esquemas mostrados más abajo y los ejemplos de síntesis. Las rutas de síntesis de ejemplo se representan en los siguientes esquemas y en los ejemplos.

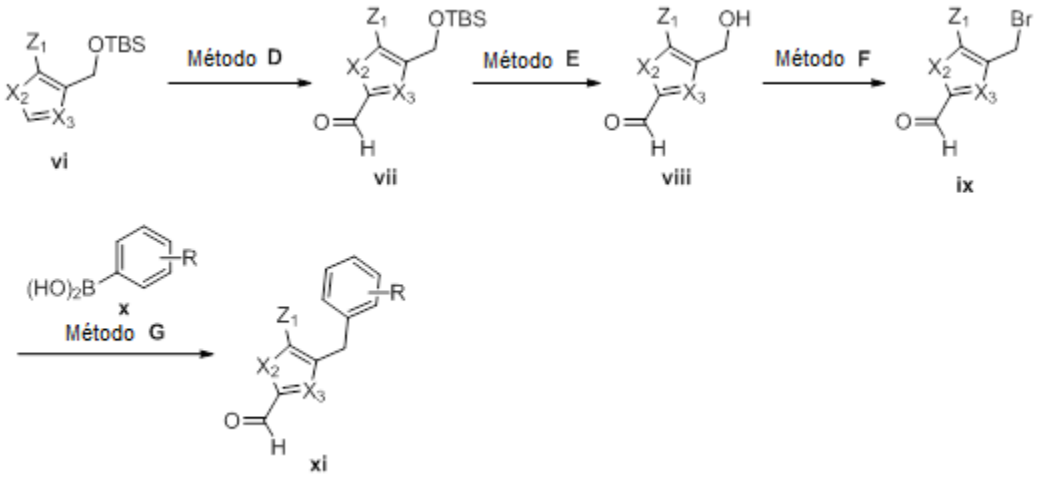
Esquema 1: Método general para la preparación de aldehído v



El Esquema 1 representa la síntesis de aldehídos **v**. La conversión de **i** en el compuesto **iii** se lleva a cabo por una

reacción de acoplamiento mediado por paladio con un organorreactivo de zinc **ii** en solvente apropiado, tales como 1,4-dioxano o THF a temperatura elevada o irradiación por microondas (Método A). La desprotección del grupo TBS de **iii** se efectúa por tratamiento con TBAF o ácido, tales como HCl ac. o TFA (Método B). Otro tratamiento con un reactivo de oxidación, tales como MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin, en DCM da como resultado el aldehído **v** (método C).

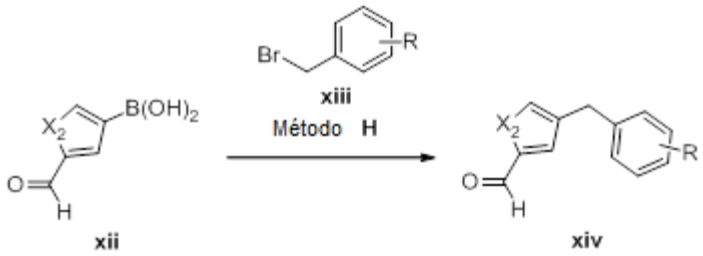
Esquema 2: Método general para la preparación de aldehído xi



El Esquema 2 representa la síntesis de aldehídos **xi**. La formilación del heteroarilo **vi** apropiado en presencia de alquil-litio, tales como *n*-BuLi o *t*-BuLi y DMF en THF a temperatura fría da aldehídos **vii** (Método D), que luego se desprotegen con TBAF o ácido, tales como HCl ac. o TFA, para obtener compuestos de la fórmula **viii** (Método E). La

formación del bromuro de metileno se logra usando un reactivo apropiado, por ejemplo, PPh_3 y CBr_4 en DCM para obtener haluros de la fórmula **ix** (Método F). Los haluros **ix** se pueden someter a una reacción de acoplamiento con derivados de ácido borónico **x** bajo condiciones apropiadas, por ejemplo, $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3 en un solvente apropiado, tales como una mezcla de dioxano-agua a temperatura elevada o irradiación de microondas, para dar compuestos de la fórmula **xi** (Método G).

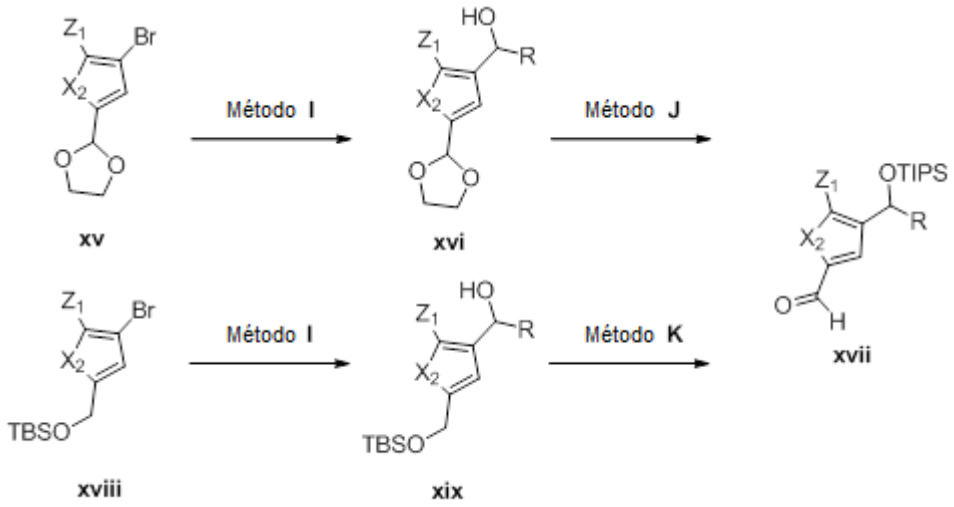
Esquema 3: Método general para la preparación de aldehído xiv



Esquema 3 representa la síntesis de aldehídos **xiv**. Los derivados apropiados de ácido borónico **xii** se pueden acoplar con haluros de alquilo o arilo, tales como bromuro de bencilo en condiciones estándar de acoplamiento de Suzuki, tales como $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, dioxano/agua, temperatura elevada o irradiación por microondas para dar compuestos de la fórmula **xiv** (Método H).

Esquema 4: Método general para la preparación de aldehído

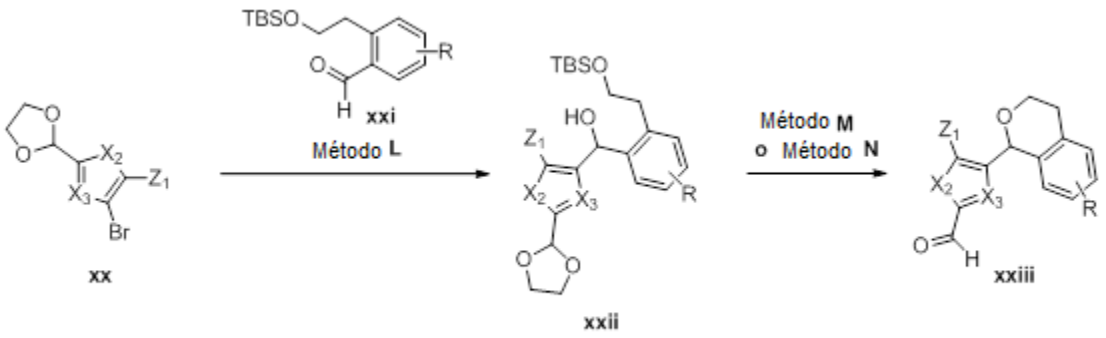
xvii



El Esquema 4 representa la síntesis de aldehídos **xvii**. La litiación de los bromuros de heteroarilo **xv** apropiados usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi y adición de aldehídos o cetonas apropiados da los alcoholes **xvi** (Método I). La protección del alcohol, tales como con un grupo TIPS o TBS seguido por escisión del grupo acetal usando condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF o resina Dowex, en solvente apropiado, tales como acetona, da los aldehídos **xvii** (Método J). De modo alternativo, los éteres de sililo **xviii** se litian de una manera análoga y se hacen reaccionar con aldehídos o cetonas apropiadas para dar los alcoholes **xix**. La protección seguida por desprotección selectiva del éter de sililo primario con condiciones ácidas moderadas, tales como 1% HCl en etanol seguido por una oxidación usando peryodinano de

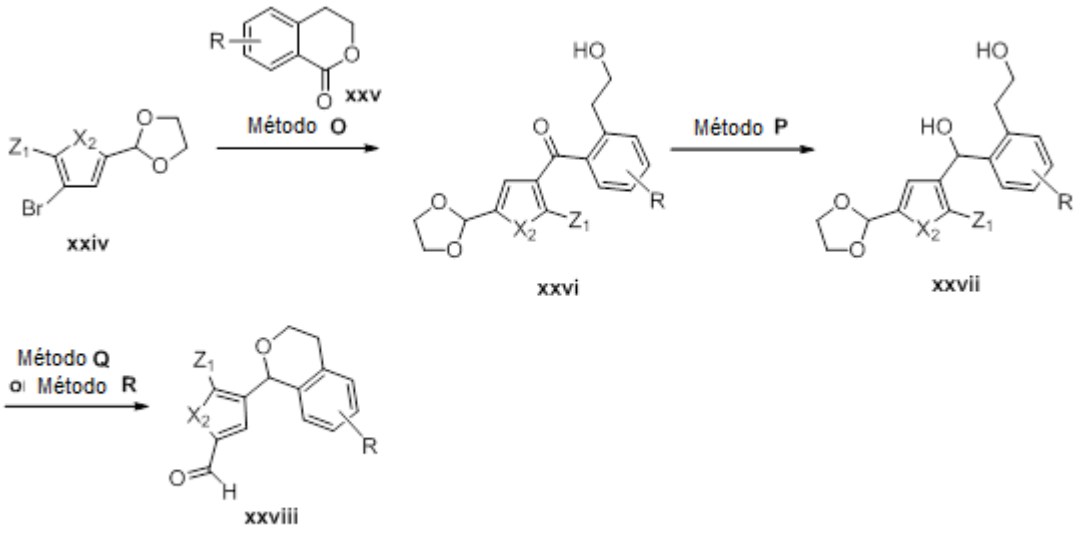
Dess-Martin o MnO_2 en solvente apropiado, tales como DCM, da los aldehídos **xvii** (Método K).

Esquema 5: Método general para la preparación de aldehído sustituido con isocromano xxiii



El Esquema 5 representa la síntesis de aldehídos **xxiii** sustituidos con un anillo isocromano. La litiación de un bromuro **xx** apropiado usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi seguido por adición de un aldehído **xxi** da los alcoholes **xxii** (Método L). En condiciones ácidas, tales como HCl ac. HCI/THF o TFA/agua, ciclación y desprotección se producen para formar el aldehído **xxiii** (Método M). De modo alternativo, la desprotección de los éteres de sililo primarios, seguido por activación de los alcoholes primarios, tales como conversión en el yoduro o mesilato, facilita la ciclación usando Ag_2O o base tales como NaH en solvente apropiado, tales como Et_2O o DMF. La desprotección de los acetales da como resultado aldehídos **xxiii** (Método N).

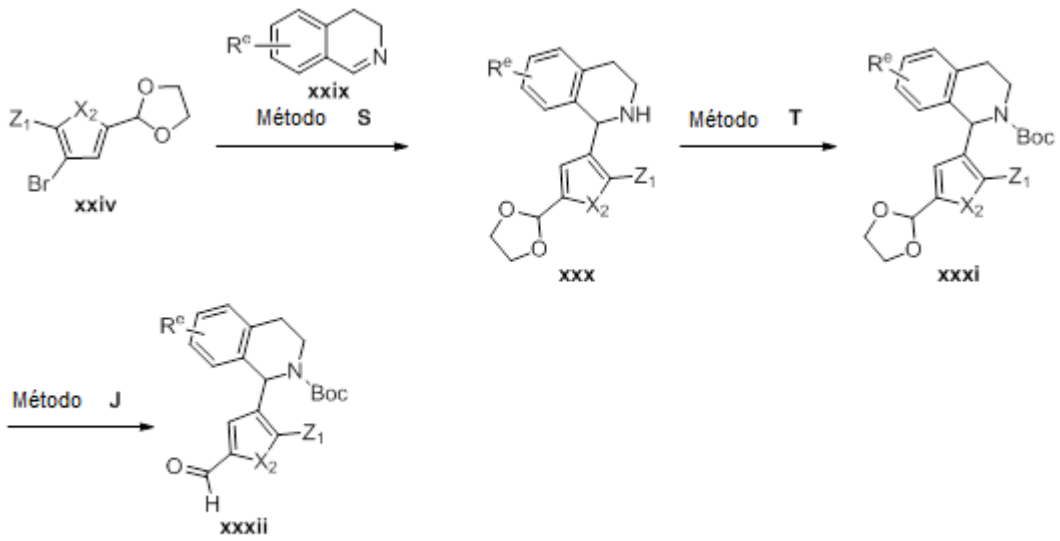
Esquema 6: Método general para la preparación de aldehídos sustituidos con isocromano xxviii



El Esquema 3b representa una síntesis alternativa de aldehídos **xxviii** sustituidos con un anillo isocromano. La litiación de un bromuro apropiado usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi, a temperatura fría seguido por adición de lactonas **xxv** da las cetonas **xxvi** (Método O). La reducción de la cetona por agente de reducción como $NaBH_4$ en un solvente apropiado, como THF, proporciona los alcoholes **xxvii** (Método P). En condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF o TFA/agua, la ciclación y desprotección se producen para formar el aldehído **xxviii** (Método Q). De modo alternativo, la activación de los alcoholes primarios, tales como conversión en el yoduro o mesilato facilita la ciclación usando Ag_2O o

base tales como NaH en solvente apropiado, tales como Et_2O o DMF. La desprotección de los acetales en condición ácida, tales como HCl ac./THF o TFA/agua da aldehídos **xxviii** (Método R).

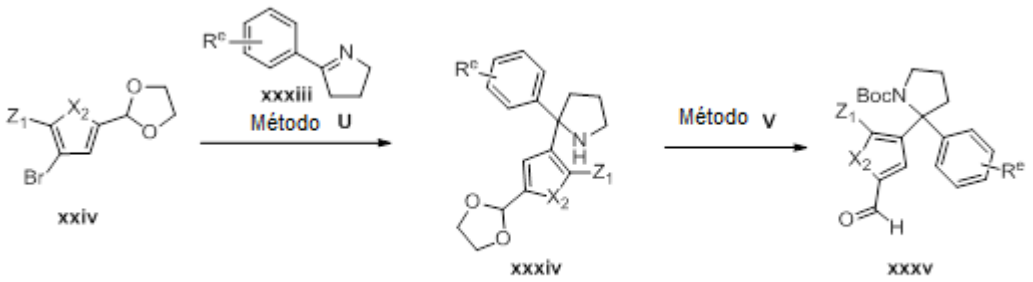
Esquema 7: Método general para la preparación de aldehído sustituido con tetrahidroisoquinolina xxxii



El Esquema 4 representa la síntesis de aldehídos **xxxii**, sustituido con un anillo tetrahidroisoquinolina. La litiación de un bromuro de heteroarilo apropiado usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi a temperatura fría y adición de dihidroisoquinolinas (imina) **xxix** en presencia de ácido de Lewis, tales como complejo de BF_3 Et_2O, da las tetrahidroisoquinolinas **xxx** (Método S). La protección de amines en condiciones generales, tales como $(Boc)_2O$/DMAP en

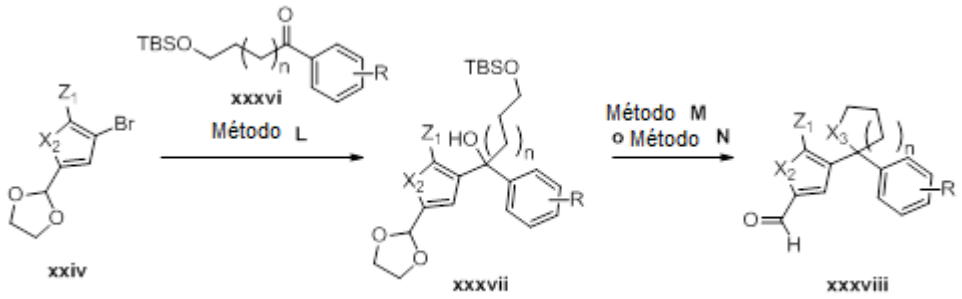
acetonitrilo, da como resultado carbamatos **xxxi** (Método T). La escisión del grupo acetal usando condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF o resina Dowex en solvente apropiado, tales como acetona, da los aldehídos **xxxii** (Método J).

Esquema 8: Método general para la preparación de aldehído sustituido con pirrolidina xxxv



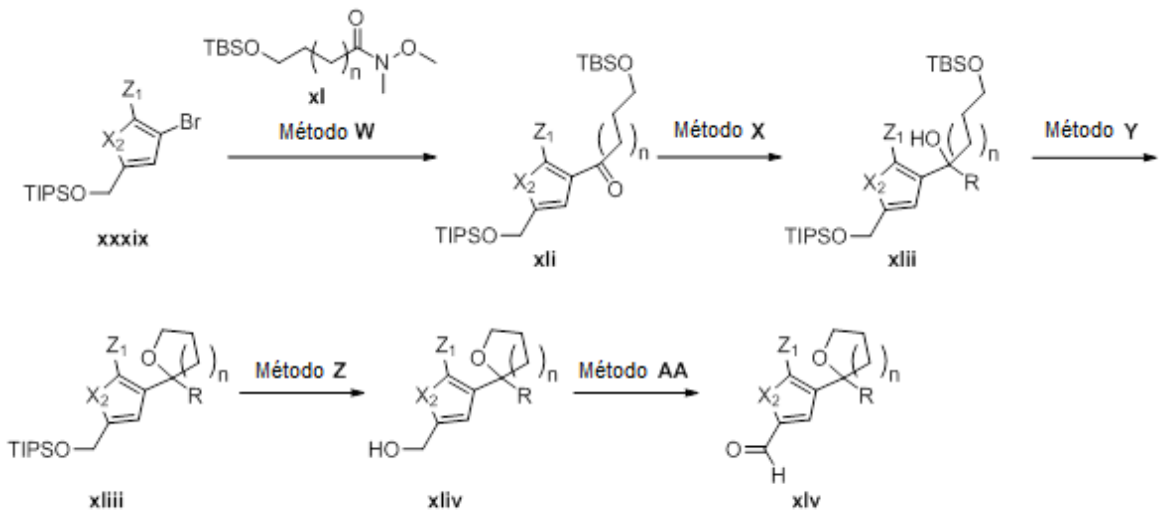
El Esquema 8 representa la síntesis de aldehídos sustituido con un anillo pirrolidina. La litiación de bromuros apropiados usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi, a temperatura fría y adición de una dihidropirrolidina (imina) **xxxiii** da los intermediarios de pirrolidina **xxxiv** (Método U). Los acetales **xxxiv** se tratan en condiciones ácidas, tales como HCl ac./acetona o Dowex/acetona seguido por protección de aminas en condiciones usuales, tales como $(Boc)_2O$, DMAP en solvente apropiado, tales como acetonitrilo, da los aldehídos **xxxv** (Método V).

Esquema 9: Método general para la preparación de aldehídos de tiofeno y furano xxxviii



El Esquema 9 representa la síntesis de aldehídos **xxxviii**. Los alcoholes **xxxvii** se pueden preparar por bromuros apropiados **xxiv** y derivados de fenilcetona **xxxvi** en una condición de reacción análoga descrita en el Esquema 5 (Método L). En condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF o TFA/agua, la ciclación y desprotección se producen para formar los aldehídos **xxxviii** (Método M). De modo alternativo, la desprotección de los éteres de sililo primarios, seguido por activación de los alcoholes primarios, tales como conversión en el yoduro o mesilato, facilita la ciclación usando Ag_2O o base tales como NaH en solvente apropiado, tales como Et_2O o DMF. La desprotección de los acetales en condiciones ácidas, tales como HCl ac. HCl/acetona o Dowex/acetona, da los aldehídos **xxxviii** (Método N). De modo alternativo, un grupo de tritilazufre en vez del grupo TBS éter proporciona el correspondiente aldehído **xxxviii**.

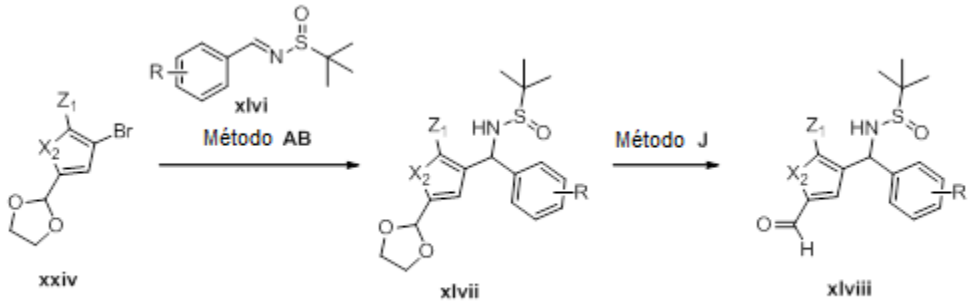
Esquema 10: Método general para la preparación de aldehídos xlv



El Esquema 10 representa la síntesis de aldehídos **xlv**. La litiación de los bromuros apropiados **xxxix** usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi, a temperatura fría y adición de amidas de Weinreb **xl** da las correspondientes cetonas **xli** (Método W). Someter las cetonas **xli** a alquilación con reactivos de Grignard o reactivos de alquil-litio apropiados en solvente apropiado, tales como THF, a temperatura fría da los alcoholes **xlii** (Método X). La desprotección del grupo TBS seguido por ciclación interna en condiciones ácidas, tales como 1% HCl en etanol, da como resultado derivados de tetrahidrofurano **xliii** (Método Y) y luego desprotección del grupo TIPS usando TBAF o ácido, tales

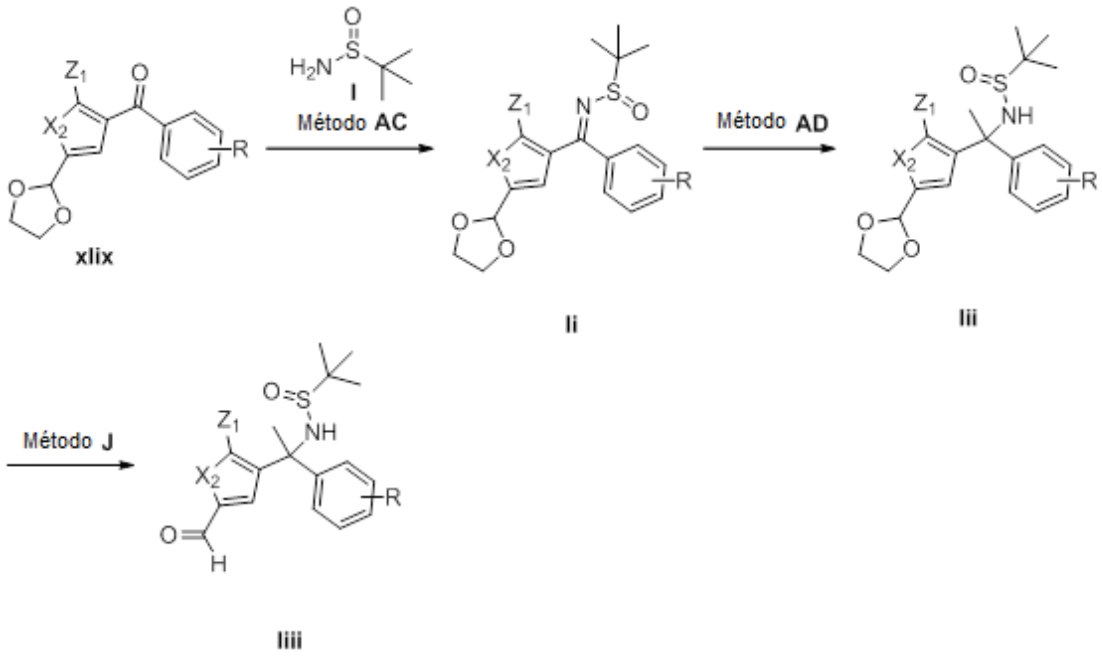
como HCl ac./THF o TFA/ agua (Método Z), seguido por oxidación con MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin en solvente apropiado, tales como DCM, proporciona los aldehídos **xlv** (Método AA).

Esquema 11: Método general para la preparación de aldehídos xlviii



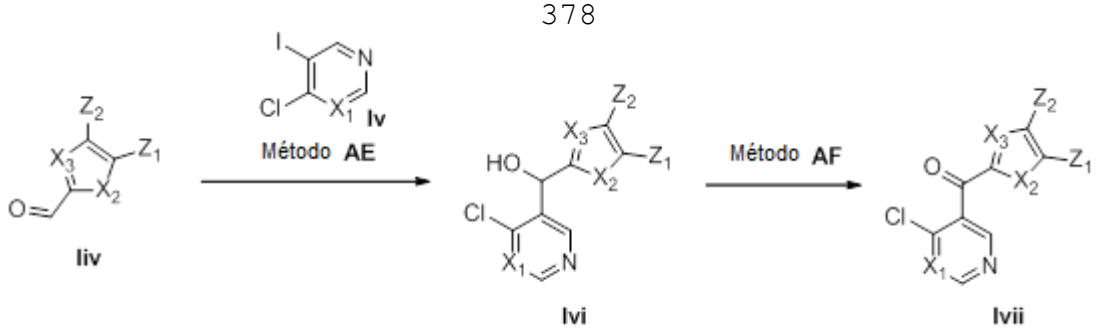
El Esquema 11 representa la síntesis de aldehídos **xlviii**. La litiación de bromuros apropiados **xxiv** usando alquil-litio, tales como n-BuLi o t-BuLi, a temperatura fría y adición de sulfonamidas **xlvi** da los compuestos de la fórmula **xlvii** (Método AB). La desprotección del grupo acetal en condiciones análogas a las descritas en el Esquema 5 da los aldehídos **xlviii** (Método J).

Esquema 12: Método general para la preparación de aldehído liii



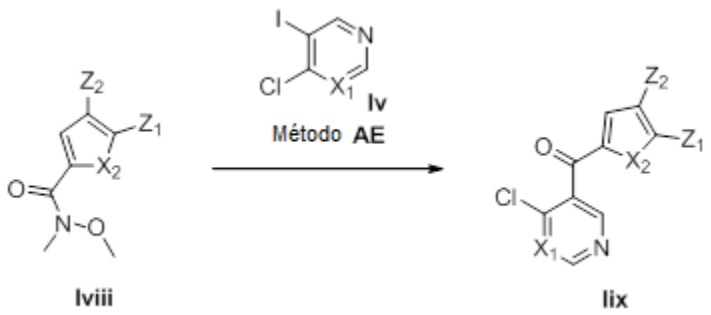
El Esquema 12 representa la síntesis de aldehídos **liii**. La condensación de una cetona **xlix** apropiada y 2-metilpropan-2-sulfinamida **l** usando ácido de Lewis, como $Ti(OEt)_4$ en solvente apropiado, como THF, da los intermediarios **li**. Los compuestos **li** se tratan con MeLi a temperatura fría para obtener compuestos de la fórmula **lii** y desprotección del grupo acetal en condiciones análogas a las descritas en el Esquema 5 da los aldehídos **liii** (Método J).

Esquema 13: Método general para la preparación de diarilcetonas lvii



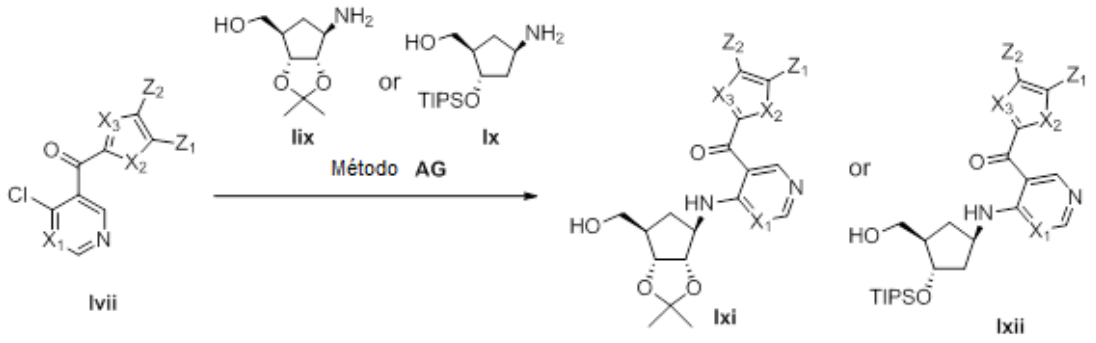
El Esquema 13 representa la síntesis de intermediarios de diarilcetona **lvii**. La litiación de pirimidinas o piridinas **lv** bis-halogenadas puede estar seguida por adición de los aldehídos **liv** para dar diarilalcoholes **lvi** (Método AE). La oxidación por ejemplo con MnO_2 o peryodinano de Dess-Martin proporciona diarilcetonas **lvii** (Método AF).

Esquema 14: Método general para la preparación de diarilcetonas lix



El Esquema 14 muestra que las diarilcetonas **lix** también pueden obtenerse por reacción de amidas de Weinreb **lviii** con pirimidinas o piridinas **lv** bis-halogenadas (método AE).

Esquema 15: Método general para la síntesis de cetoarilaminas lxi y lxii

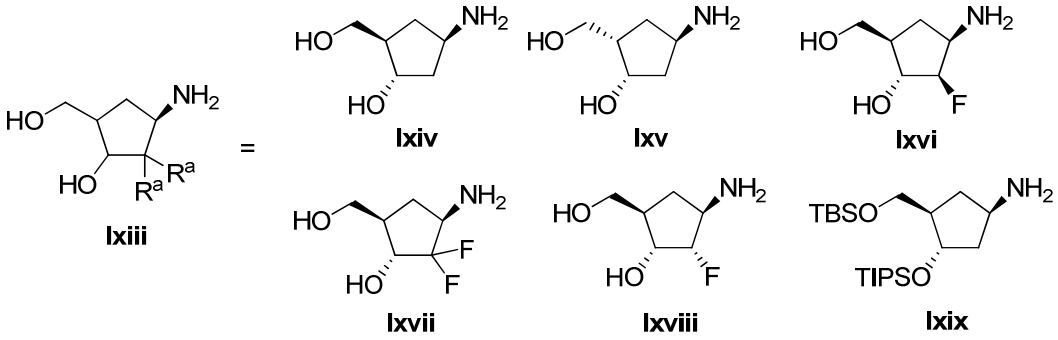


El Esquema 15 muestra una ruta de síntesis para la preparación de compuestos de la fórmula **lxi y lxii**. Las diarilcetonas **lvii** se pueden tratar con una amina apropiada, tales como (1R,2S,3R,4R)-1-amino-2,3-(isopropilidenil)dihidroxi-4-hidroximetilciclopentano **lix** (preparado de acuerdo con Clayborne, C.F. et al; Publicación de solicitud de patente WO 2008/019124) o **lx** en presencia de una base apropiada, como K_2CO_3, DIEA o TEA en un solvente polar, tales como iPrOH, PrOH, nBuOH o DMF (Método AG).

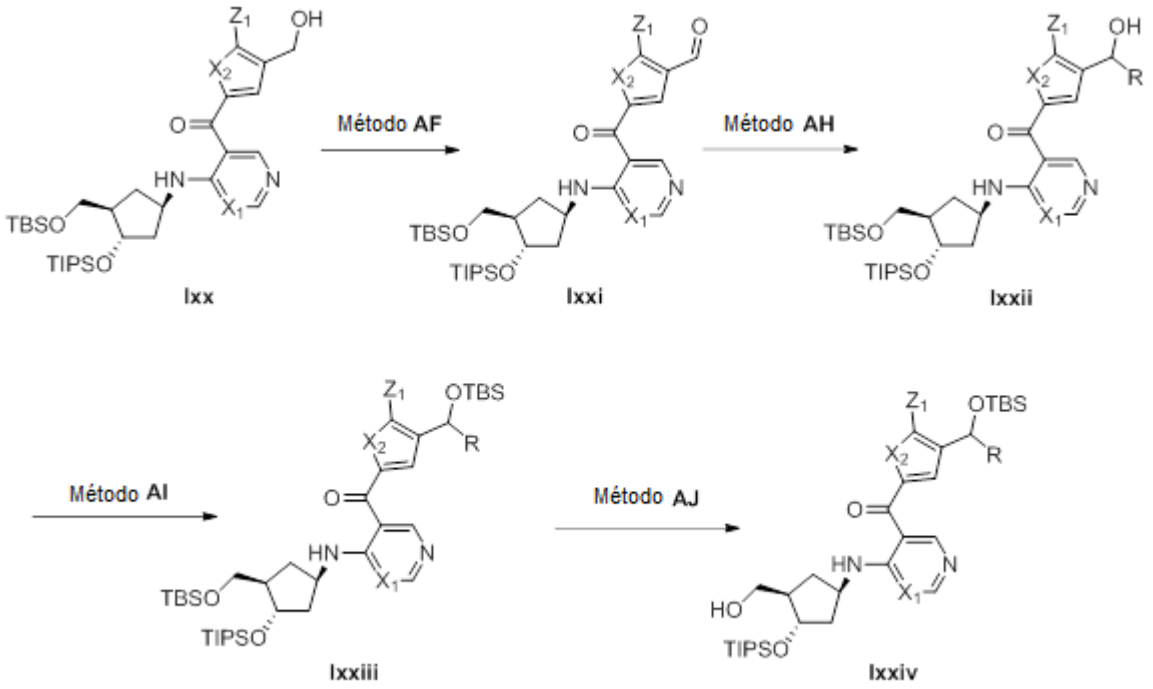
Las aminas alternativas se pueden usar en esta reacción (Método AG, esquema 15) tales como las mostradas por la fórmula general **lxiii** y representadas por **lxiv** a **lxix** en el Diagrama A siguiente. Las sales de la amina, como el clorhidrato, se pueden usar usualmente en esta reacción con los equivalentes de base apropiados. Para amina **lxiv** ver:

Ober, M. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149; para **lxv** ver: Armitage, I. et al. Publicación de solicitud de patente US 2009/0036678; para **lxvi**, **lxvii**, **lxix** ver: Biggadike, K. a al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *3*, 549-554; Bortwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 179-186.

Diagrama A

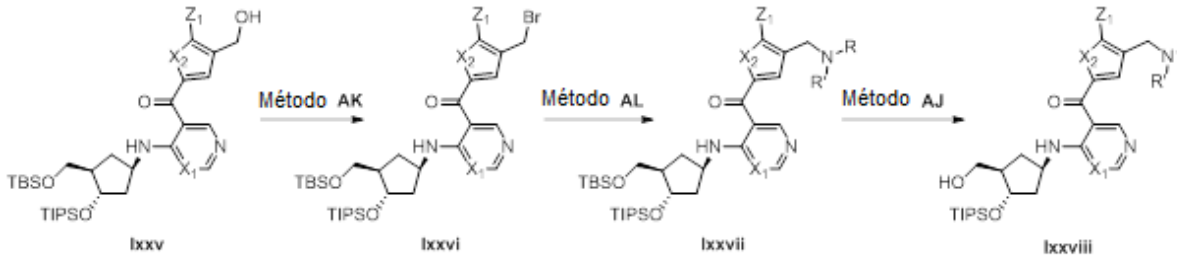


Esquema 16: Método general para la preparación de intermediarios de cetoarilo lxxiv



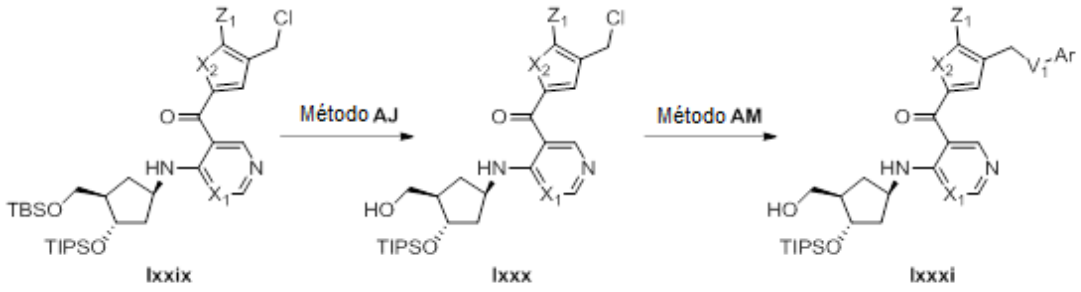
El Esquema 16 representa la síntesis de intermediarios de di-arilcetona **lxxiv**. Los intermediarios de alcohol **lxx** se pueden oxidar en los aldehídos **lxxi** (Método AF). Los aldehídos **lxxi** se pueden hacer reaccionar con reactivos de Grignard o reactivos de organolitio para dar los compuestos de la fórmula **lxxii** (Método AH). Una protección apropiada, tales como grupos TBS o TIPS en condiciones generales (Método AI) y desprotección del TBS éter primario en condiciones ácidas moderadas, tales como 1% HCl acuoso en etanol, a temperatura fría da compuestos de la fórmula **lxxiv** (Método AJ).

Esquema 17: Método general para la preparación de intermediarios de cetoarilo lxxviii



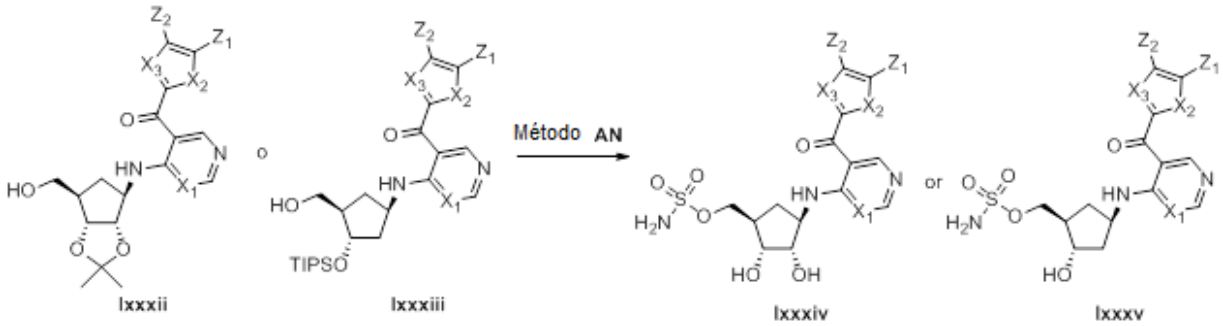
El Esquema 17 representa la síntesis de intermediarios de cetoarilo **lxxviii**. El intermediarios de alcohol **lxxv** se activan, por ejemplo, por conversión en el bromuro o cloruro en condiciones estándar, tales como PPh_3 con CBr_4 o CCl_4 en solvente apropiado, tales como DCM, para dar los haluros de alquilo intermediarios **lxxvi** (Método AK) y se hace reaccionar con una amina apropiada en presencia de base, tales como DIEA o Et_3N para dar derivados de amina **lxxvii** (Método AL). Se pueden usar también nucleófilos apropiados. Por ejemplo, el bromuro se puede hacer reaccionar con un alcohol o alcóxido para dar éteres. El nucleófilo de nitrógeno puede ser parte de un anillo aromático, por ejemplo, un pirrol, imidazol o indol. Una estrategia apropiada de protección / desprotección como la mostrada en el método AJ en el esquema 16 da los intermediarios **lxxviii**.

Esquema 18: Método general para la preparación de intermediarios de cetoarilo lxxxi



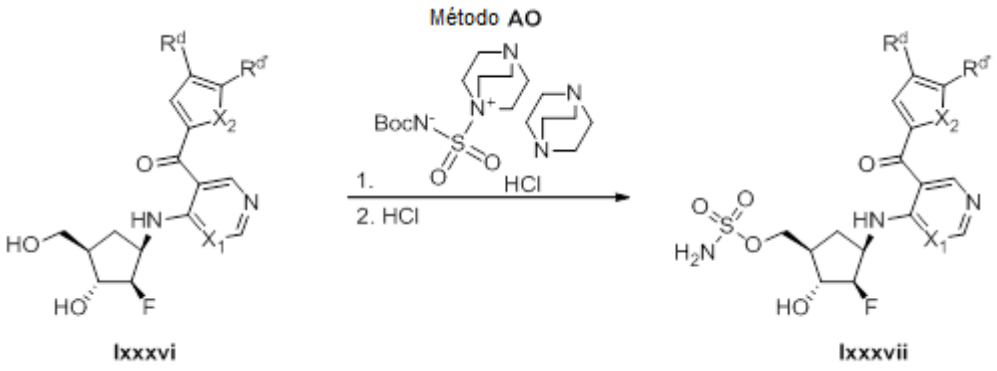
El Esquema 18 representa la síntesis de intermediarios de cetoarilo **lxxxi** donde V_1 es S u O. El alcohol se activa, por ejemplo, por conversión en el bromuro o cloruro y se hace reaccionar con derivados de alcohol o tiol apropiados, tales como fenoles o bencenotioles opcionalmente sustituidos, para dar intermediarios de éter o tioéter **lxxxi**.

Esquema 19: Método general para la preparación de derivados de sulfamato de las cetoarilaminas



El Esquema 19 ilustra las síntesis de los compuestos con la estructura general **lxxxiv** y **lxxxv**. Una secuencia de dos etapas que consiste en sulfamación y desprotección completa la síntesis de las cetopirimidinas (cetopiridinas) **lxxxiv y lxxxv**. El acetonuro se puede remover en condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF o TFA/agua y el grupo sililo se puede remover en condiciones ácidas, tales como HCl ac./THF H_3PO_4/acetonitrilo o TFA/agua o usando una fuente de fluoruro apropiada, como TBAF o TASF. Si se usa un diol bisprotegido tales como **lxix** el grupo sililo (TBS) se puede remover selectivamente del alcohol primario (por ejemplo, condiciones ácidas moderadas a temperatura reducida, tales como 1% HCl en EtOH a 4 °C) antes de la sulfamación. Cuando se usan aminas con alcoholes desprotegidos, tales como **lxiv** a **lxviii**, se puede emplear una estrategia de grupo protector apropiada para dar el sulfamato deseado. Por ejemplo, la protección de los alcoholes libres se puede llevar a cabo por tratamiento prolongado con TBSCl en DMF, que es luego se somete a desprotección selectiva del grupo sililo primario a temperatura reducida con ácida moderado. La posterior sulfamación y desprotección proporcionan el sulfamato deseado.

Esquema 20: Procedimiento para la sulfamación selectiva



Un procedimiento selectivo de sulfamación también se puede emplear, como el mostrado en el esquema 11. El procedimiento emplea un reactivo de Burgess modificado (Armitage, I. et al. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2626–2629) seguido por tratamiento con ácido para desproteger el sulfamato (Método AO).

Preparación de entidades químicas de ejemplo

Definiciones

AA	LCMS método usando amonio acetato
ACN	acetonitrilo
aq	acuoso
Boc	*ter*-butoxicarbonilo
BPR	regulador de presión negativa
C	Celsius
CBS	Corey–Bakshi–Shibata
DCM	cloruro de metileno

DEA	dietilamina
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIBAl-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA	diisopropiletilamina
DMA	dimetilacetamida
DMAP	N,N-dimetil-4-aminopiridina
DME	éter dimetílico
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EtOAc	acetato de etilo
FA	método de LCMS usando ácido fórmico
FR	tasa de flujo
h	hora(s)
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
IC_{50}	concentración de inhibición al 50%
KHMDS	hexametildisilazida de potasio
LAH	hidruro de litio y aluminio
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masa
LC	cromatografía líquida
m/z	masa a carga
min	minuto(s)
NBS	N-bromosuccinimida
NCS	N-clorosuccinimida

NMM	N-metilmorfolina
NMP	N-metilpirrolidona
RMN	resonancia magnética nuclear
PPh_3	Trifenilfosfina
PPTS	*p*-toluensulfonato de piridinio
psi	libras por pulgada cuadrada
PTSA	ácido p-toluensulfónico
Rf	factor de retención
rt	temperatura ambiente
SFC	cromatografía líquida supercrítica
STAB	triacetoxiborhidruro de sodio
TAS-F	difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio
TBAF	fluoruro de tetra-*n*-butilamonio
TBS	*ter*-butildimetilsililo
TEA	trietilamina
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TIPS	triisopropilsililo
TLC	cromatografía de capa fina
TMS	trimetilsililo

Métodos analíticos

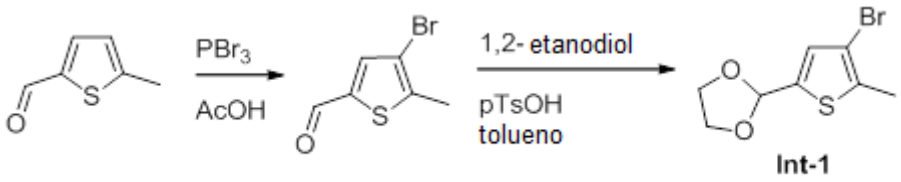
Condiciones de RMN: espectros de ^{1}H RMN se corren en un 400 MHz Bruker a menos que se establezca otra cosa.

Condiciones de LCMS:

Los espectros LCMS se registran en un sistema Hewlett–Packard HP1100 o Agilent 1100 Serie LC conectado a un espectrómetro de masa Micromass usando columnas C18 en fase inversa. Diversos gradientes y tiempos de corrida se seleccionan a fin de caracterizar los compuestos lo mejor posible. Las fases móviles en gradientes de ACN/agua contienen ya sea 0,1% de ácido fórmico (métodos indicados FA) o 10 mM de acetato de amonio (métodos indicados AA). Un ejemplo de un gradiente de solvente que se usa es 100% de fase móvil A (fase móvil A = 99% de agua + 1% de ACN + 0,1% de ácido fórmico) a 100% de fase móvil B (fase móvil B = 95% de ACN + 5% de agua + 0,1% de ácido fórmico) a una tasa de flujo de 1 mL/min para 16,5 min e.

Un experto en el arte reconocerá que las modificaciones del gradiente, el largo de la columna y la tasa de flujo son posibles y que algunas condiciones pueden ser más apropiadas para la caracterización del compuesto que otras, según la especie química que se esté analizando.

Ejemplo 1: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-1



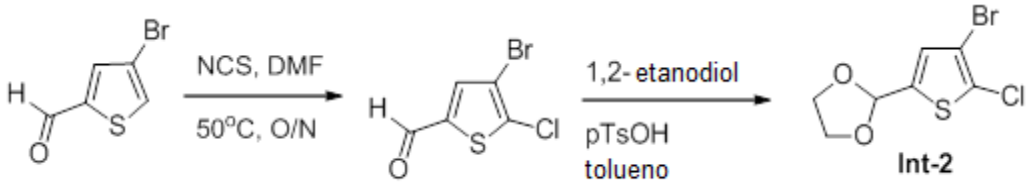
Etapa 1: 4-Bromo-5-metil-2-tiofencarbaldehído

Un recipiente de base redonda de 1000 mL se cargó con 5-metil-2-tiofencarboxaldehído (15 g, 120 mmol) y ácido acético (200 mL, 4000 mmol). Se añadió tribromuro de piridinio (48,5 g, 137 mmol). Se calentó en un baño de aceite a 40 ° C durante 24 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en agua (1L). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado y luego salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. Se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 11,44g). ^1H RMN (400 MHz, Acetona-d6) δ 9,87 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 2,52 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano

A un recipiente de base redonda se añadió 4-bromo-5-metil-2-tiofencarbaldehído (4,23 g, 20,6 mmol), 1,2-etanodiol (7,80 mL, 1,40E2 mmol), ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,39 g, 2,1 mmol) y 100 ml de tolueno. La mezcla de reacción resultante se calentó a reflujo con una trampa de Dean-Stark durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. EtOAc se añadió y la mezcla se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y agua. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se cromatografió (hexanos/EtOAc=9/1 como eluyente) para dar 4,2 g del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,99 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,15 - 4,09 (m, 2H), 4,06 - 3,99 (m, 2H), 2,40 (s, 3H).

Ejemplo 2: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-2



Int-2

Etapa 1: 4-bromo-5-clorotiofen-2-carbaldehído

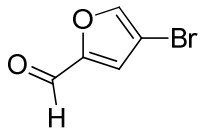
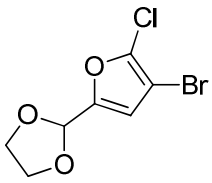
A una solución de 4-bromotiofen-2-carbaldehído (20 g, 100 mmol) en DMF (49 mL, 630 mmol) se añadió N-clorosuccinimida (21 g, 160 mmol), en porciones. La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche. La solución resultante se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en 500 mL de agua helada (se formó un precipitado rosa claro). El precipitado se recolectó por filtración al vacío y luego se secó en un horno de vacío para dar 19,35 g del compuesto del título en forma de un sólido marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,79 (s, 1H), 7,62 (s, 1H).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano

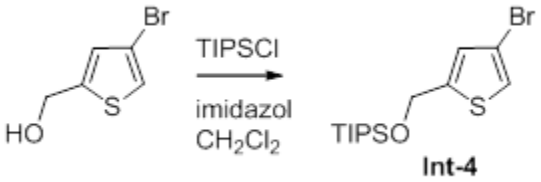
A una solución de 4-bromo-5-clorotiofen-2-carbaldehído (19,35 g, 85,81 mmol) en tolueno (300 mL, 2000 mmol) se añadió 1,2-etanodiol (23,9 mL, 429 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,816 g, 4,29 mmol). La mezcla de reacción se fijó con una trampa de Dean-Stark, se agitó a reflujo durante la noche bajo gas argón. La reacción se neutralizó con agua (300 mL), se extrajo con EtOAc (3x150 mL), se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar ~28 g de producto crudo en forma de un

aceite marrón. El producto se purificó por cromatografía flash (columna de 330 g, cargada con DCM) con 0–10% de EtOAc en hexanos durante 20 min para dar 21,25 g del compuesto del título en forma de un aceite ámbar. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,99 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,99 (m, 2H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Material de partida	**Producto (Int N.°)**	**Datos de RMN**
	 **Int-3**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,53 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,17 – 4,07 (m, 2H), 4,07 – 3,97 (m, 2H).

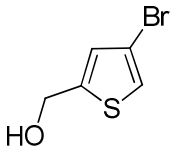
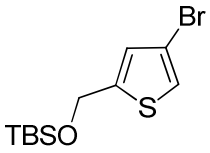
Ejemplo 3: [(4-Bromo-2-tienil)metoxi](triisopropil)silano Int-4



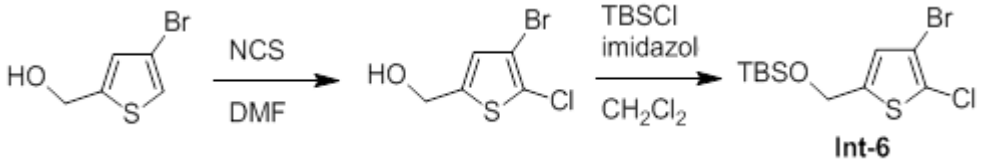
Int-4

A una solución de (4-bromo-2-tienil)metanol (9,11 g, 47,2 mmol) en DCM (200 mL, 4000 mmol) se añadió 1H-imidazol (4,82 g, 70,8 mmol) seguido por cloruro de triisopropilsililo (12,5 mL, 59,0 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua (150 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en hexanos. Se realizó una cromatografía (columna de 330 g, 0-5% EtOAc:hexanos durante 40 min) para obtener el compuesto del título. Rendimiento = 15,6 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,95 (s, 2H), 1,26 – 1,04 (m, 21H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de una manera análoga a la descrita con anterioridad, usando TBSCl en vez de TIPSCl:

Material de partida	Producto (Int N.°)	Datos de RMN
	 **Int-5**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,02 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,73 - 6,70 (m, 1H), 4,72 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 4: [(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metoxi](ter-butil)dimetilsilano Int-6



Int-6

Etapa 1: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metanol

A una solución de (4-bromo-2-tienil)metanol (5,00 g, 25,9 mmol) en DMF (10,0 mL) se añadió N-clorosuccinimida (4,15 g, 31,1 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 3h. Se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente y se agitó durante 14 h. La reacción se concentró al vacío. Al

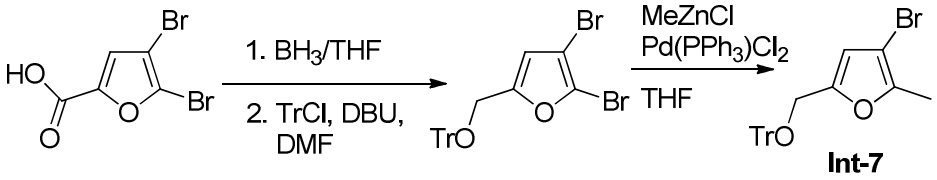
residuo se añadió Et_2O y la suspensión se filtró. El filtrado se concentró y luego se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (120 g, eluyendo con 15% de EtOAc en hexanos, 70 mL/min de flujo) para dar 4,08g del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,84 (s, 1H), 4,76 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 1,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

Etapa 2: [(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)metoxi](ter-butil)dimetilsilano

A una solución de (4-bromo-5-cloro-2-tienil)metanol (3,50 g, 15,4 mmol) en DCM (48,3 mL) se añadió 1H-imidazol (1,57 g, 23,1 mmol) seguido por TBSCl (2,55 g, 16,9 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2h. La reacción se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con hexano (100 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (120 g, eluyendo con 0% de EtOAc en hexano durante 3min, luego gradiente a 5% de EtOAc en hexano durante 10min, 50 mL/min de flujo) para dar 5,01g del compuesto del título en forma de sólido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,60 (t, J = 1,0 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 1,1

Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), −0,00 (s, 6H).

Ejemplo 5: 3-Bromo-2-metil-5-[(tritiloxi)metil]furano Int-7



Etapa 1: (4,5-Dibromo-2-furil)metanol

A una solución de ácido 4,5-dibromo-2-furoico (10,0 g, 37,0 mmol) en THF (174,8 mL, 2154 mmol) se añadió lentamente 1,0 M de borano en THF (52,4 mL, 52,4 mmol) cuando se producía gas. Hacia el final de la adición de borano, la mezcla de reacción progresó de una solución clara a una mezcla turbia blanca. Cuando cesó el burbujeo, se unió un condensador de reflujo y la mezcla de reacción resultante se calentó a 80 °C durante la noche. Durante la primera hora de calentamiento, la mezcla turbia progresó en una solución rosa clara. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (cuidado, evolución de gas). La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación y se diluyó con Et_2O (200 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 1 x Et_2O (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron al vacío. Se realizó una cromatografía (columna de 220 g, 0–30% EtOAc:hexanos como eluyente) para obtener el compuesto del título. Rendimiento = 7,25 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,41 (s, 1H), 4,59 (s, 2H).

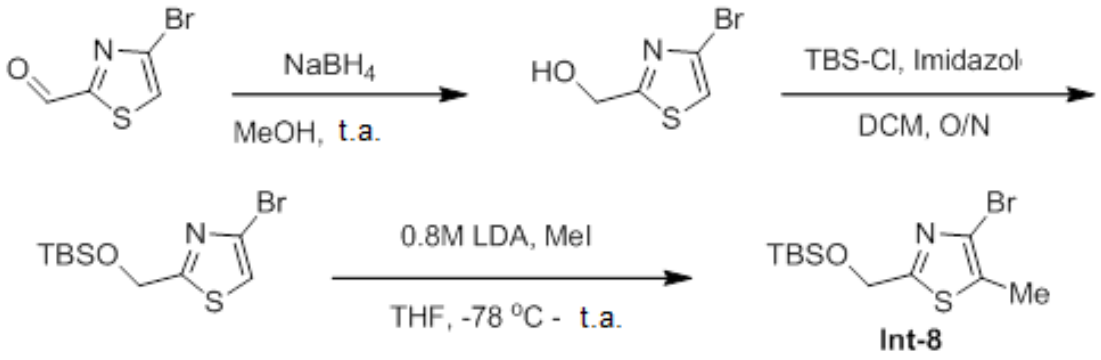
Etapa 2: 2,3-Dibromo-5-[(tritiloxi)metil]furano

A una solución de (4,5-dibromo-2-furil)metanol (10,5 g, 41,0 mmol) y 1,8-diazabiciclo[5,4,0]undec-7-eno (18,4 mL, 123 mmol) en DMF (41,0 mL, 5,30E2 mmol) se añadió cloruro de trifenilmetilo (28,6 g, 102 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre agua (200 mL) y EtOAc (500 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (100 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se adsorbió en Celite (75 mL) para carga seca en la columna. Se realizó una cromatografía (columna de 330 g, 0–8% EtOAc:hexanos como eluyente) para obtener el compuesto del título. Rendimiento = 19,5 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 – 7,45 (m, 6H), 7,39 – 7,24 (m, 9H), 6,32 (s, 1H), 4,07 (d, J = 0,6 Hz, 2H).

Etapa 3: 3-Bromo-2-metil-5-[(tritiloxi)metil]furano

A una solución de 2,3-dibromo-5-[(tritiloxi)metil]furano (9,5 g, 19 mmol) en THF (110 mL, 1400 mmol) se añadió 2,00 M de cloruro de metilzinc en THF (38,14 mL, 76,27 mmol) y la mezcla se purgó con vacío/argón. Cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (1,338 g, 1,907 mmol) luego se añadió y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y el filtrado luego se concentró al vacío. El residuo crudo se adsorbió en Celite (100 mL) para carga seca en la columna. Se realizó una cromatografía (0-5% EtOAc:hexanos como eluyente, columna de 220 g) dio como resultado el compuesto del título. Rendimiento = 5,06 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 - 7,45 (m, 6H), 7,37 - 7,30 (m, 6H), 7,28 - 7,23 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,31 (s, 3H).

Ejemplo 6: 4-Bromo-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol Int-8



Etapa 1: (4-Bromo-tiazol-2-il)-metanol

A una solución de 4-bromo-2-formiltiazol (4,00 g, 20,8 mmol) en metanol (60,0 mL, 1480 mmol) se añadió lentamente tetrahidroborato de sodio (0,946 g, 25,0 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se concentró al vacío, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua 2x y luego salmuera 1x. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna de 40g, 20% – 50% de EtOAc en hexanos durante 30min) para dar un aceite amarillo. Rendimiento = 3,28 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,22 (s, 1H), 4,95 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,76 (t, J = 6,2 Hz, 1H). LCMS (FA): 196,0 m/z (M + 1).

Etapa 2: 4-Bromo-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,3-tiazol

(4-Bromo-tiazol-2-il)-metanol (3,28 g, 16,9 mmol), DCM (32,8 mL, 512 mmol), cloruro de ter-butildimetilsililo (3,18 g, 21,1 mmol), 1H-imidazol (2,88 g, 42,2 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (103 mg, 0,845 mmol) se combinaron en un

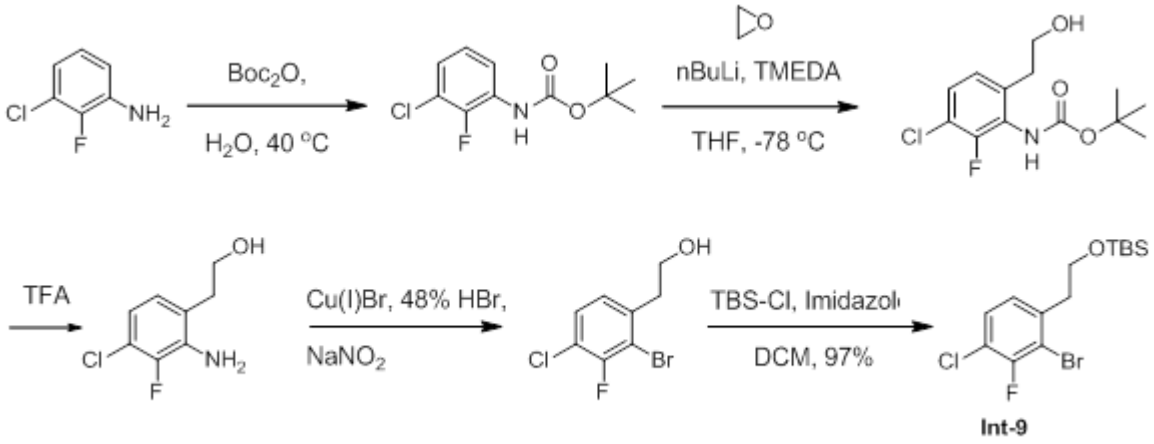
recipiente de base redonda de 250 mL a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó 1x agua, 2x NH_4Cl saturado y 1x salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40g ISCO, 4% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro claro. Rendimiento = 5,09 g. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 0,95 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapa 3: 4-Bromo-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol

Una solución de 4-bromo-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-1,3-tiazol (0,500 g, 1,62 mmol) en THF (1,50 mL, 18,5 mmol) se enfrió hasta -78 °C. 0,8 M de diisopropilamida de litio en THF (2,25 mL, 1,80 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La reacción se volvió de color amarillo después de la adición. La reacción se dejó agitar durante 30min bajo una atmósfera de argón a -78 °C. Yoduro de metilo (0,500 mL, 8,03 mmol) se añadió y la reacción se agitó a -78 °C durante 30min, luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl

saturado y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó 2x con NH_4Cl saturado y 1x salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El material se purificó por cromatografía en columna (24g ISCO 1% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar un aceite incoloro claro. Rendimiento = 452 mg. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 4,85 (s, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,96 (s, 9H), 0,15 (s, 6H). LCMS (FA): 324,4 m/z (M + 1).

Ejemplo 7: [2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etoxi](ter-butil)dimetilsilano Int-9



Etapa 1: (3-cloro-2-fluorofenil)carbamato de ter-butilo

2-Fluoro-3-cloroanilina (3,00 g, 0,0206 mol), di-ter-butildicarbonato (9,44 g, 0,0433 mol), THF (46,3 mL, 0,571

mol), N,N-dimetilaminopiridina (252 mg, 0,00206 mol) se combinaron en un recipiente de base redonda de 250 mL con agitación vigorosa y se calentó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con EtOAc y luego se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0,5% EtOAC en hexanos eluyente isocrático, columna de 80g ISCO, 50 mL/min) para dar 3,40g (67%) del producto en forma de un aceite incoloro claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,07 – 6,98 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 1,53 (s, 9H)

Etapa 2: [3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidroxietil)fenil]carbamato de ter-butilo

Una solución de (3-cloro-2-fluorofenil)carbamato de ter-butilo (1,58 g, 6,43 mmol) se disolvió en THF (20,0 mL, 246 mmol) se enfrió hasta -78 °C bajo una atmósfera de argón. N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (2,27 mL, 15,0 mmol) se añadió seguido por 1,40 M de sec-butil-litio en ciclohexano (10,4 mL, 14,5 mmol) y la solución se volvió de un color amarillo claro. La reacción se calentó hasta 0 °C y luego se volvió a enfriar inmediatamente hasta -78 °C. Por separado, el óxido de etileno (1,61 mL, 32,2 mmol) se condensó a 0 °C y

se transfirió por medio de una cánula a la reacción. La reacción se agitó a −78 °C durante 30min, luego se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado, se extrajo 2x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80g ISCO, 10% – 50% de EtOAc en hexanos) para dar 0,852g (45%) del producto en forma de un sólido blanquecino. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,25 – 7,19 (m, 1H), 6,96 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 3,90 (q, J = 5,7 Hz, 2H), 2,87 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,96 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 3: 2-(2-Amino-4-cloro-3-fluorofenil)etanol

[3-cloro-2-fluoro-6-(2-hidroxietil)fenil]carbamato de ter-butilo (0,752 g, 2,60 mmol) se pesó en un recipiente de base redonda de 50 mL. Al recipiente se añadió TFA (4,00 mL, 51,9 mmol), en cuyo momento se produjo gas. Una vez que cesó la producción de gas, la reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo 2x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó en una columna de 40g Gold ISCO eluyendo con 50% de EtOAc en hexanos

isocráticos para dar 0,421g (86%) del producto en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,80 – 6,72 (m, 2H), 3,92 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 5,9 Hz, 2H).

Etapa 4: 2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanol

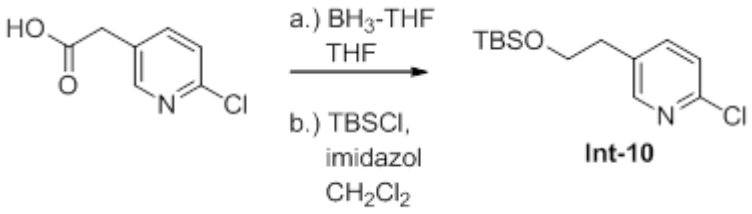
Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con [2-(2-amino-4-cloro-3-fluorofenil)etanol (0,420 g, 2,22 mmol) y 8,90 M de ácido bromhídrico en agua (3,61 mL, 32,2 mmol) y la mezcla se enfrió en un baño de hielo. A ello se añadió una solución helada de nitrito de sodio (0,153 g, 2,22 mmol) en ~1 mL de agua gota a gota. Resultó una solución marrón. En un recipiente separado, se combinaron bromuro de cobre (I) (0,318 g, 2,22 mmol) y 8,90 M de ácido bromhídrico en agua (0,723 mL, 6,43 mmol) y se enfriaron en un baño de hielo. La segunda solución se añadió a la primera por medio de adición rápida gota a gota y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua y la mezcla acuosa se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (24g Gold ISCO, 30% de EtOAc en hexanos isocráticos 25mL/min) para dar 0,442g (79%) del producto en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-

d6) δ 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 4,77 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,89 (t, J = 6,8 Hz, 2H).

Etapa 5: [2-(2-Bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etoxi](ter-butil)dimetilsilano

A una solución de 2-(2-bromo-4-cloro-3-fluorofenil)etanol (0,442 g, 1,74 mmol) en DCM (4,78 mL, 74,6 mmol) se añadió 1H-imidazol (0,308 g, 4,52 mmol) seguido por cloruro de ter-butildimetilsililo (0,309 g, 2,05 mmol). La reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (40g ISCO, 0-10% de EtOAc en hexanos durante 20min) para dar 0,620g (97%) de un aceite incoloro claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,02 (dd, J = 8,3, 1,4 Hz, 1H), 3,81 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 0,86 (s, 9H), -0,02 (s, 6H).

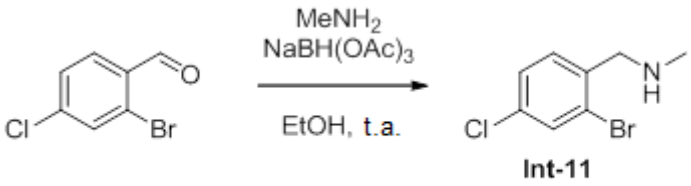
Ejemplo 8: 5-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-2-cloropiridina Int-10



Int-10

Este compuesto se preparó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 11**, Etapa 1, comenzando con ácido (2-cloropiridil)-5-acético. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,33 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,87 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 9: 1-(2-Bromo-4-clorofenil)-N-metilmetanamine Int-11

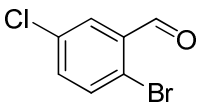
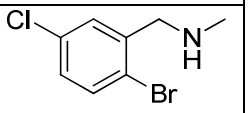
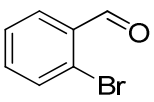
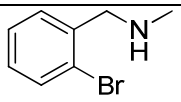


Int-11

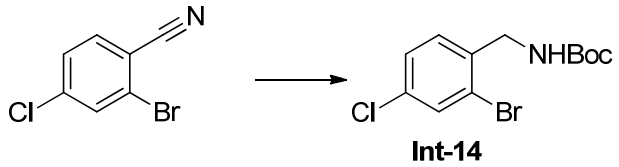
A una solución de 2-bromo-4-clorobenzaldehído (3,00 g, 13,7 mmol) en etanol (10,0 mL, 171 mmol) se añadió 8,4 M de metilamina en etanol (3,27 mL, 27,3 mmol) y la mezcla se agitó durante 4h a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió a 0 °C y triacetoxiborhidruro de sodio (3,04 g, 14,4 mmol) se

añadió en porciones. La reacción se agitó durante 1h. La reacción se concentró al vacío y luego 1N NaOH (200 mL) se añadió al residuo y la mezcla se extrajo con DCM (200 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (40g, eluyendo con 5% MeOH en DCM durante 5min, luego gradiente a 10% MeOH en DCM durante 15min, 40 mL/min de flujo) para dar 2,5 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,71 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,22 (s, 1H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Material de partida	**Producto (Int N.°)**
	 **Int-12**
	 **Int-13**

Ejemplo 10: (2-bromo-4-clorobencil)carbamato de ter-butilo Int-14

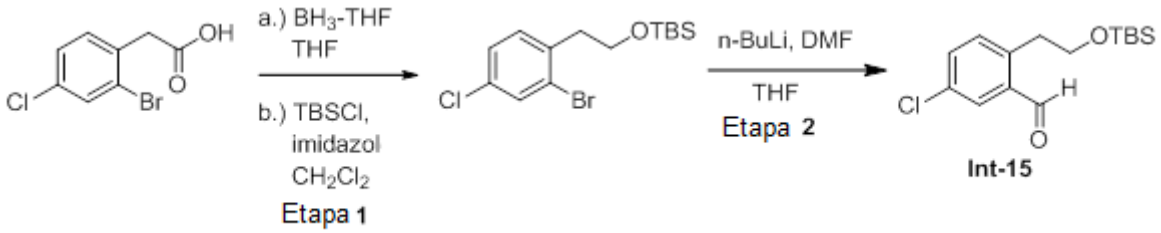


Int-14

En un vial de microondas, una solución de 2-bromo-4-clorobenzonitrilo (1,0 g, 4,6 mmol) en tolueno (6,00 mL, 56,3 mmol) se purgó con argón y se selló con un septo. A la solución se añadió 1,1,3,3-tetrametildisiloxano (0,816 mL, 4,62 mmol) seguido por tetraisopropóxido de titanio (1,36 mL, 4,62 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó por adición de 1N HCl. La mezcla se lavó con EtOAc (x2). La capa acuosa se alcalinizó por adición de 3N NaOH hasta pH ~10 y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en CH_3CN (3,00 mL, 57,4 mmol) y di-ter-butildicarbonato (1,01 g, 4,62 mmol) se añadió. Algunas precipitados incoloros se observaron. A la mezcla se añadió trietilamina (0,9658 mL, 6,930 mmol) y la suspensión se volvió una solución transparente. Después de 30min, la mezcla se concentró al

vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g, eluyendo con 5% de EtOAc en Hexano, 40 mL/min de flujo) para dar el compuesto del título en forma de sólido incoloro. Rendimiento 404mg (27%).

Ejemplo 11: 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorobenzaldehído Int-15



Etapa 1: [2-(2-Bromo-4-clorofenil)etoxi](ter-butil)dimetilsilano

A una solución de ácido (2-bromo-4-clorofenil)acético (25,0 g, 100 mmol en THF (400 mL, 5000 mmol) se añadió lentamente 1,0 M de borano en THF (120,2 mL, 120,2 mmol) a temperatura ambiente. Cuando cesó el burbujeo, la mezcla de reacción resultante se calentó a 60 °C durante la noche. La reacción se neutralizó por adición cuidadosa lenta de 1,0 M de HCl en agua (300 mL, 300 mmol). THF se removió al vacío y el residuo resultante se dividió entre Et_2O y agua. Las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x Et_2O. Los solventes orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. Rendimiento crudo: 23,1 g.

A una solución del alcohol crudo producido con anterioridad (23,5 g, 99,8 mmol) en DCM (435,2 mL, 6789 mmol) se añadió 1H-imidazol (11,89 g, 174,6 mmol) seguido por cloruro de ter-butildimetilsililo (22,56 g, 149,7 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24h. La reacción se neutralizó por adición de agua (250 mL) y se extrajo con DCM (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (750g, Hexanos ten 0-10% EtOAc/Hexanos durante 50 min) para obtener el compuesto del título. Rendimiento: 23,9 g (69% - 2 etapas). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 1,9 Hz, 2H), 3,83 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,96 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 2: Las condiciones de reacción A (como se representó en el Ejemplo 11): 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-etil)-5-clorobenzaldehído

Una solución de [2-(2-bromo-4-clorofenil)etoxi](ter-butil)dimetilsilano (15,5 g, 44,3 mmol) en THF (197 mL, 2430

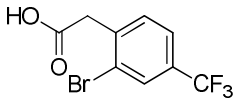
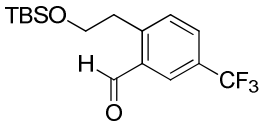
mmol) se enfrió hasta −78 C, en cuyo momento se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (24,8 mL, 62,0 mmol). Después de agitar durante 5 min, DMF (5,15 mL, 66,5 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a −78 °C durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado (150 mL) y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (60 mL, suficiente para la disolución completa de sólido blanco). THF se removió al vacío. El residuo acuoso se diluyó con Et_2O (300 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x Et_2O (70 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en hexano. Se realizó una cromatografía (columna de 330 g, 0–20% EtOAc:hexanos durante 50 min) para obtener el compuesto del título. Rendimiento = 12,7 g (96%). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,25 (s, 1H), 7,83 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,20 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,81 (s, 9H), −0,09 (s, 6H).

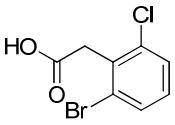
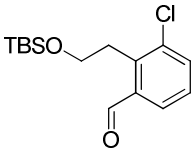
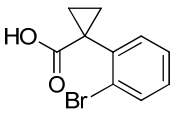
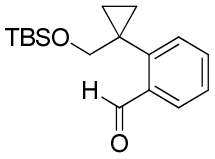
Condiciones alternativas para la Etapa 2: Las condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada 8, abajo): 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridin-2-carbaldehído

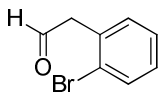
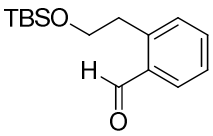
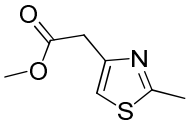
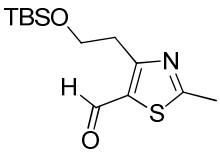
A una solución enfriada a 0 °C de N,N-dimetilaminoetanol (4,430 mL, 44,08 mmol) en hexano (25,0 mL, 191 mmol) se añadió una solución 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (36,7 mL, 91,7 mmol), gota a gota durante 30 min por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, luego se enfrió hasta -78 °C. A la mezcla resultante se añadió una solución de 5-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-2-cloropiridina (4,00 g, 14,7 mmol) en hexano (25,0 mL, 191 mmol), gota a gota durante 15 min, por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora seguido por adición de una solución de DMF (5,13 mL, 66,2 mmol) en THF (26 mL, 320 mmol), gota a gota durante 15 min, por medio de una jeringa. La solución resultante se agitó a -78 °C durante 1 hora, luego se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para dar 6,655 g de producto crudo en forma de un aceite marrón. El material crudo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice eluyendo con 0-5% de EtOAc en hexanos para dar 2,439 g del compuesto del título (55%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 0,89 (s,

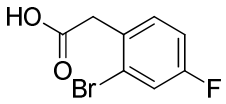
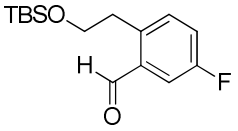
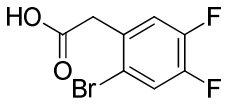
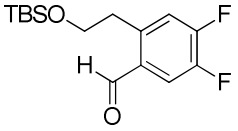
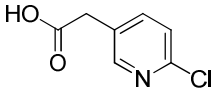
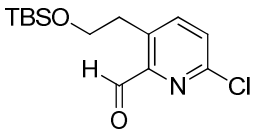
9H), −0,00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 300,1.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados:

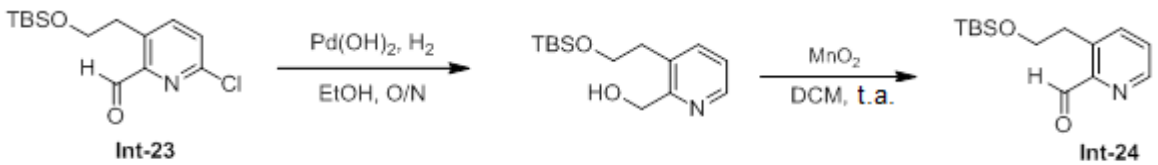
Entrada	Material de partida	Las condiciones de reacción para la Etapa 2	Producto (Int N.°)	Datos de RMN
1		A	 Int-16	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,34 – 3,26 (m, 2H), 0,74 (s, 9H), −0,15 (s, 6H).

2		**A**	 **Int-17**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,47 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 7,9, 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,38 (m, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,58 – 3,50 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).
3		**A**	 **Int-18**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,75 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 7,8, 1,0 Hz, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 1,04 – 0,99 (m, 2H), 0,90 – 0,85 (m, 2H), 0,78 (s, 9H), -0,16 (s, 6H).

4		**A**	 **Int-19**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,38 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 7,7, 1,2 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 3,94 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,34 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,91 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).
5		**A**	 **Int-20**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,08 (s, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,31 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

6		**A**	 **Int-21**	N/A
7		**A**	 **Int-22**	N/A
8		**B**	 **Int-23**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,15 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,32 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 0,89 (s, 9H), -0,00 (s, 6H)

Ejemplo 12: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-carbaldehído Int-24



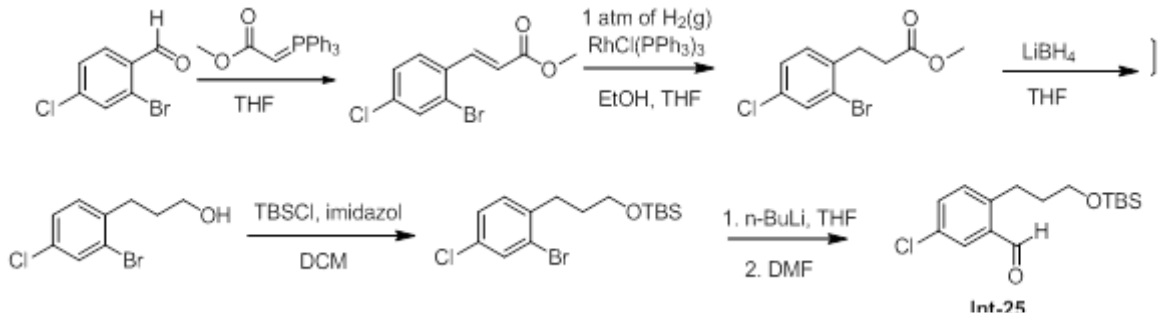
Etapa 1: [3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-il]metanol

A una solución de 3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridin-2-carbaldehído (**Int-23**, 2,299 g, 7,667 mmol) en etanol (75,4 mL, 1290 mmol) se añadió $NaHCO_3$ (2,576 g, 30,67 mmol) y catalizador de Pearlman (hidróxido de paladio en carbón)(10:90, hidróxido de paladio:metano, 0,538 g, 0,383 mmol). La mezcla resultante se purgó con gas hidrógeno y luego se agitó a temperatura ambiente bajo un balón de gas hidrógeno durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró sobre un taco de Celite y el filtrado se concentró para dar producto crudo en forma de un residuo gris. El material crudo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice eluyendo con 0-5% MeOH en DCM para dar 1,955 g del compuesto del título (95%) en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 - 8,49 (m, 1H), 7,66 - 7,54 (m, 1H), 7,31 - 7,22 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 268,2

Etapa 2: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-carbaldehído

A una solución de [3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-il]metanol (1,995 g, 7,460 mmol) en DCM (71,5 mL, 1120 mmol) se añadió MnO_2 (6,49 g, 74,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h, luego se filtró sobre un taco de Celite. El filtrado resultante se concentró para dar 2,421 g de producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice eluyendo con 0-20% de EtOAc en hexanos para dar 1,308 g del compuesto del título (66%) en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,28 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,83 - 8,64 (m, 1H), 7,91 - 7,72 (m, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 1H), 3,95 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 0,90 (s, 9H), -0,00 (s, 6H); LCMS (FA) M+1 266,2.

Ejemplo 13: 2-(3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-5-clorobenzaldehído Int-25



Etapa 1: (2E)-3-(2-bromo-4-clorofenil)acrilato de metilo

A un recipiente se añadió 2-bromo-4-clorobenzaldehído (3,00 g, 0,0137 mol) disuelto en THF (40 mL, 0,5 mol). La solución se enfrió hasta 0 °C y (carbometoximetilen)trifenilfosforano (5,26 g, 0,0157 mol) se añadió. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y durante la noche a temperatura ambiente. Celite luego se añadió a la reacción seguido por concentración hasta sequedad. El residuo se cargó sólido y se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice (columna 80g, eluyendo con 0-30-50% EtOAc/Hex. durante 25 min) para dar 3,15 g (84%) del compuesto del título en forma de una mezcla 2:1 de trans y cis. LCMS (FA): m/z = 275,2 (M+H).

Etapa 2: 3-(2-bromo-4-clorofenil)propanoato de metilo

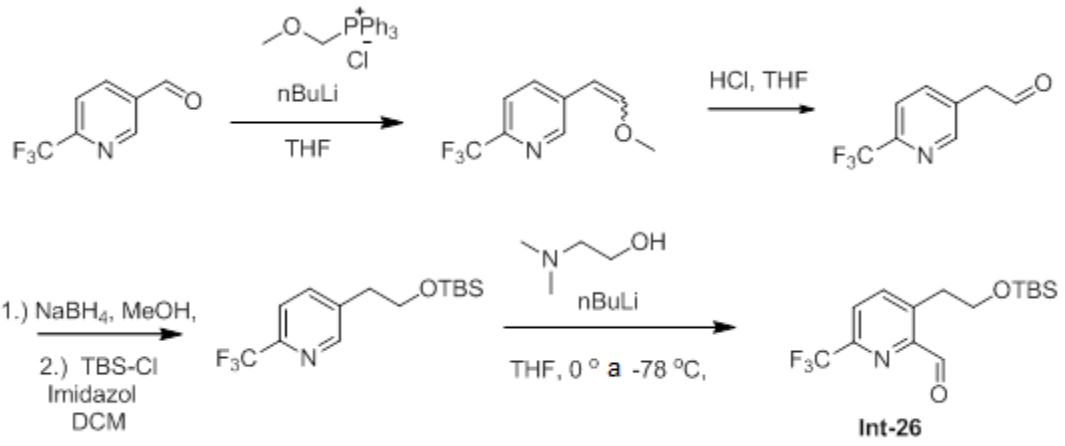
A un recipiente de base redonda de 1 boca se añadió (2E)-3-(2-bromo-4-clorofenil)acrilato de metilo (1,78 g, 6,46 mmol) disuelto en etanol (20,0 mL, 342 mmol) y THF (10,0 mL, 123

mmol). Cloruro de tris(trifenilfosfina)rodio (I) (0,598 g, 0,646 mmol) se añadió y la mezcla se purgó con un balón de gas H_2 (3X). La mezcla resultante se agitó luego a temperatura ambiente durante el fin de semana bajo un balón de gas H_2. El balón se removió y la mezcla se inundó con argón. Celite luego se añadió a la mezcla de reacción y se concentró hasta sequedad. El residuo se cargó sólido y se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice (columna de 40 g, eluyendo con 0–30–50% EtOAc/Hex. durante 20 min) para dar 1,62 g (90%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,04 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 2,63 (t, J = 7,7 Hz, 2H).

Etapas 3 y 4: 2-(3-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}propil)-5-clorobenzaldehído

Estas etapas se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 11**, usando $LiBH_4$ en vez de BH3/THF en la Etapa 1 y usando las condiciones de reacción A en la Etapa 2. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,27 (s, 1H), 7,81 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 3,64 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11 – 3,04 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 2H), 0,91 (d, J = 2,6 Hz, 9H), 0,06 (s, 6H).

Ejemplo 14: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-carbaldehído Int-26



Etapa 1: 5-[(E)-2-Metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina y 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina

Cloruro de (Metoximetil)trifenilfosfonio (11,7 g, 34,3 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda de dos bocas de 250 ml bajo una atmósfera de argón. THF (1,00e2 ml, 1230 mmol) se añadió y la suspensión se enfrió a −78 °C. 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (12,8 ml, 32,0 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se volvió de color naranja pero quedó una suspensión. La reacción se calentó a 0 °C y se volvió de color naranja y se presentó como una solución que se agitó a 0 °C durante 30 min bajo una atmósfera de argón. 5-formil-2-(trifluorometil)piridina (4,00 g, 22,8 mmol) en THF (10,0 ml, 123 mmol) se añadió gota a gota rápidamente a la solución a 0

°C. La reacción se agitó durante 30min a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se neutralizó. TLC (10% de EtOAc en hexanos) mostró que no quedaba material restante con una mancha mayor justo sobre él. La reacción se neutralizó con agua y NH_4Cl saturado. La reacción se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó con DCM en una columna ISCO Gold de 220 g (10% de EtOAc en hexanos isocráticos 100 ml/min) para dar el producto en forma de una mezcla 1:1 de los productos del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (FA) 203,9 (m + 1).

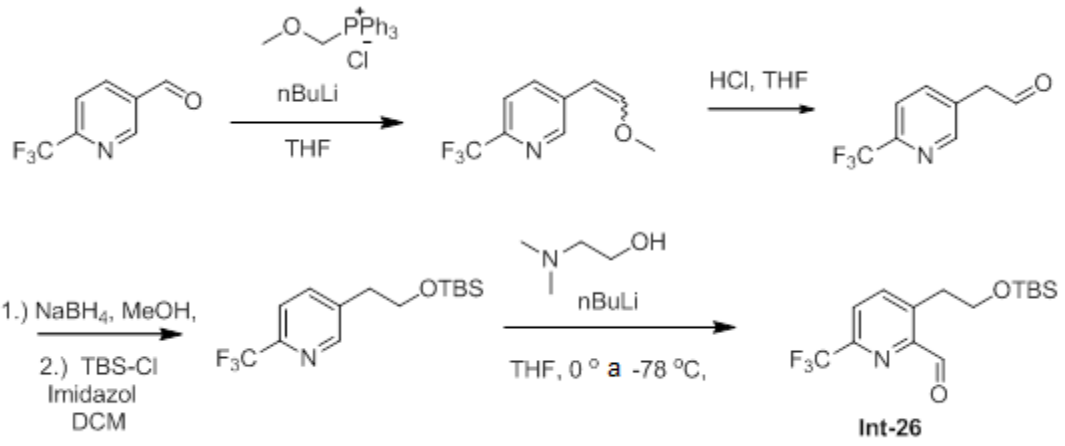
Etapa 2: [6-(Trifluorometil)piridin-3-il]acetaldehído

A una solución de 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30 g, 6,4 mmol) y 5-[(E)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30g, 6,4 mmol) en THF (100 mL, 1000 mmol) se añadió 1N HCl. La reacción se agitó durante la noche. La reacción se alcalinizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía en columna (80g ISCO, 30% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,79 – 7,66 (m, 2H), 3,88 (s, 2H).

Etapas 3 y 4: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-carbaldehído

Estas etapas se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 11**, usando $NaBH_4$ en vez de BH_3/THF en la Etapa 1 y usando las condiciones de reacción B en la Etapa 2. LCMS (FA) 335,2 (M + 1)



Etapa 1: 5-[(E)-2-Metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina y 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina

Cloruro de (Metoximetil)trifenilfosfonio (11,7 g, 34,3 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda de dos bocas de 250 ml bajo una atmósfera de argón. THF (1,00e2 ml, 1230 mmol) se añadió y la suspensión se enfrió a −78 °C. 2,5 M de *n*−BuLi en hexano (12,8 ml, 32,0 mmol) se añadió gota a gota. La reacción se volvió de color naranja pero quedó una suspensión. La reacción se calentó a 0 °C y se volvió de color naranja y se presentó como una solución que se agitó a 0 °C durante 30 min bajo una atmósfera de argón. 5−formil−2−(trifluorometil)piridina (4,00 g, 22,8 mmol) en THF (10,0 ml, 123 mmol) se añadió gota a gota rápidamente a la solución a 0 °C. La reacción se agitó durante 30min a 0 °C bajo una atmósfera de argón. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se neutralizó. TLC (10% de EtOAc en hexanos) mostró que no quedaba material restante con una mancha mayor justo sobre él. La reacción se neutralizó con agua y NH4Cl saturado. La reacción se extrajo 3x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se cargó con DCM en una columna ISCO Gold de 200 g (10% de EtOAc en hexanos isocráticos 100 ml/min) para dar el producto en forma de una mezcla 1:1 de los productos del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (FA) 203,9 (m +

1).

Etapa 2: [6-(Trifluorometil)piridin-3-il]acetaldehído

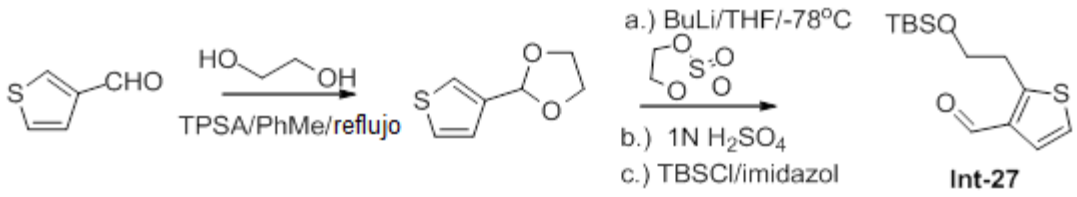
A una solución de 5-[(Z)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30 g, 6,4 mmol) y 5-[(E)-2-metoxivinil]-2-(trifluorometil)piridina (1,30g, 6,4 mmol) en THF (100 mL, 1000 mmol) se añadió 1N HCl. La reacción se agitó durante la noche. La reacción se alcalinizó por adición de NaHCO3 saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na2SO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80g ISCO, 30% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar el compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,79 - 7,66 (m, 2H), 3,88 (s, 2H).

Etapas 3 y 4: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-(trifluorometil)piridin-2-carbaldehído

Estas etapas se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 11**, usando $NaBH_4$ en vez de BH_3/THF en la Etapa 1 y usando las condiciones de reacción B en la Etapa 2. LCMS (FA) 335,2 (M +

1)

Ejemplo 15: 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)tiofen-3-carbaldehído Int-27



Etapa 1: 3-Tiofencarboxaldehído etilenacetal

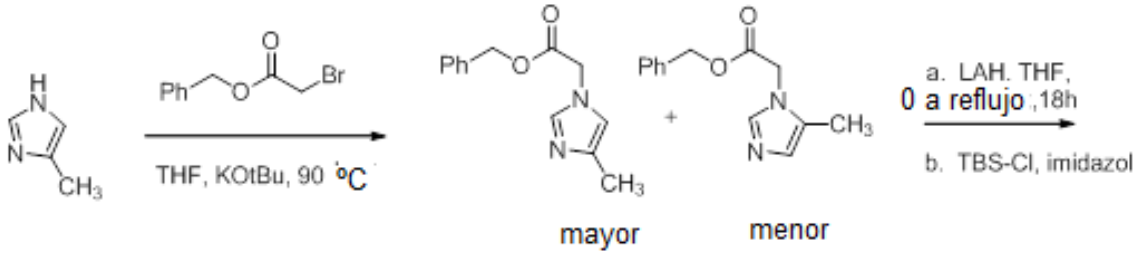
3-Tiofencarboxaldehído (5,8341 g, 52,020 mmol) y 1,2-etanodiol (9,6863 g, 156,06 mmol) se añadieron a tolueno (180 mL, 1700 mmol), luego el ácido toluensulfónico (0,35832 g, 2,0808 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó a reflujo durante 24 hrs. La mezcla de reacción luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con 3 x 40 ml de agua. La capa orgánica se concentró para dar 7,34g (90%) del compuesto del título en forma de un aceite crudo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 (ddd, J = 3,0, 1,2, 0,6 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 5,0, 1,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 4,07 – 4,01 (m, 2H).

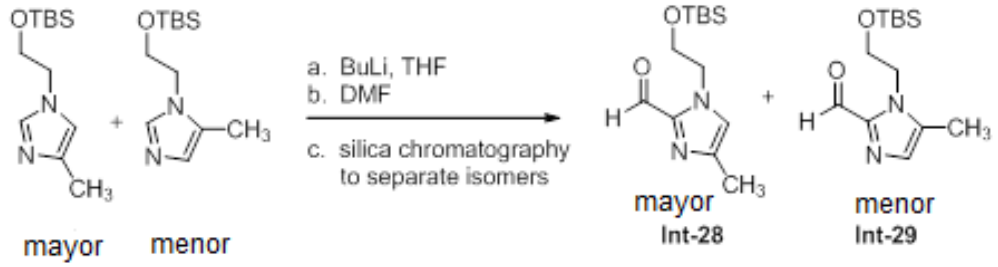
Etapa 2: 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)tiofen-3-carbaldehído

Una solución de 3-tiofencarboxaldehído etilenacetal (4,33 g, 27,7 mmol) en THF (130,0 mL, 1603 mmol) se enfrió hasta -78 °C, en cuyo momento 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (17,74 mL, 44,35 mmol) se añadió. Una solución de etilensulfato (3,7846 g, 30,492 mmol) en THF (10,0 mL, 123 mmol) se añadió solución y la reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. La reacción se concentró hasta ~20% del volumen original al vacío y luego una solución de 6 ml 98% H_2SO_4 en 30 ml de agua se añadió a la mezcla. Esta mezcla se agitó luego a 75 °C durante la noche. La solución se añadió lentamente a 150 ml de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ hasta neutralidad y luego se extrajo con 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad y el residuo se disolvió en DCM (100 mL, 2000 mmol), a lo que se añadieron 1H-imidazol (3,774 g, 55,44 mmol) y cloruro de ter-butildimetilsililo (5,013 g, 33,26 mmol). La reacción se agitó durante 30 min y se vertió en 60 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con 2 x 40 mL DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía flash en columna (80g, el eluyente era 0-25% de EtOAc en hexano durante 15min) para obtener 3,102g (41%) del

compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,04 (s, 1H), 7,43 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,15 (dd, J = 5,4, 0,5 Hz, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 16: 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (Int-28) y 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído (Int-29)





Etapa 1: Bencil (4-metil-1H-imidazol-1-il)acetato y bencil (5-metil-1H-imidazol-1-il)acetato

Un recipiente de base redonda de 2 bocas de 500 mL secado en horno bajo nitrógeno se cargó con 4-metilimidazol (2,00 g,

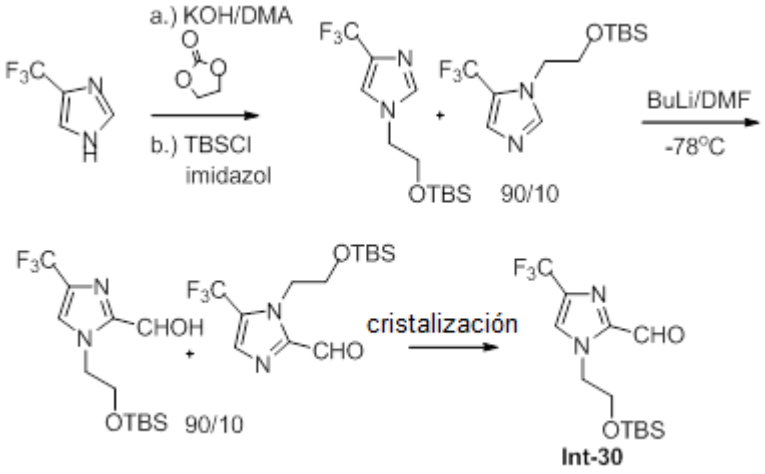
24,4 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (10 mL), luego se colocó en un baño de aceite de 70 °C. Se añadió 1,00 M de ter-butóxido de potasio en THF (26,8 mL, 26,8 mmol) en una corriente. Se añadió bencil 2-bromoacetato (4,25 mL, 26,8 mmol) en una única porción. Después de 30min se neutralizó por adición de hielo. Se vertió en $NaHCO_3$ saturado; se extrajo tres veces con EtOAc; se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera; se secaron con sulfato de sodio anhidro; se filtraron y se concentraron al vacío. Quedó un aceite. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para obtener un aceite marrón (2,06 g). LCMS indica que esta sustancia es una mezcla de los compuestos del título. *Se usó como tal en la siguiente etapa*. LCMS: (AA) M+1 231,1

Etapas 2 y 3: 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído y 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-metil-1H-imidazol-2-carbaldehído

Estas etapas se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 11**, usando tetrahidroaluminato de litio en vez de BH_3/THF en la Etapa 1 y usando las condiciones de reacción A en la Etapa 2. Isómero mayor: ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,74 (s,

1H), 6,98 (s, 1H), 4,48 – 4,43 (m, 2H), 3,88 – 3,84 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), –0,09 (s, 6H).

Ejemplo 17: 1–(2–{[ter–Butil(dimetil)silil]oxi}etil)–4–(trifluorometil)–1H–imidazol–2–carbaldehído Int–30



Etapa 1: 1–(2–{[ter–Butil(dimetil)silil]oxi}etil)–4–(trifluorometil)–1H–imidazol (A) y 1–(2–{[ter–Butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–(trifluorometil)–1H–imidazol

A una solución de 4–(trifluorometil)–1H–imidazol (6,233 g, 45,80 mmol) en N,N–dimetilacetamida (30,0 mL, 323 mmol) se añadió etilencarbonato (4,840 g, 54,97 mmol) e hidróxido de potasio (0,2570 g, 4,580 mmol). La reacción se calentó a 160 °C durante 2 hrs y luego se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla enfriada se añadieron DCM (80,0 mL, 1250 mmol) y 1H–imidazol

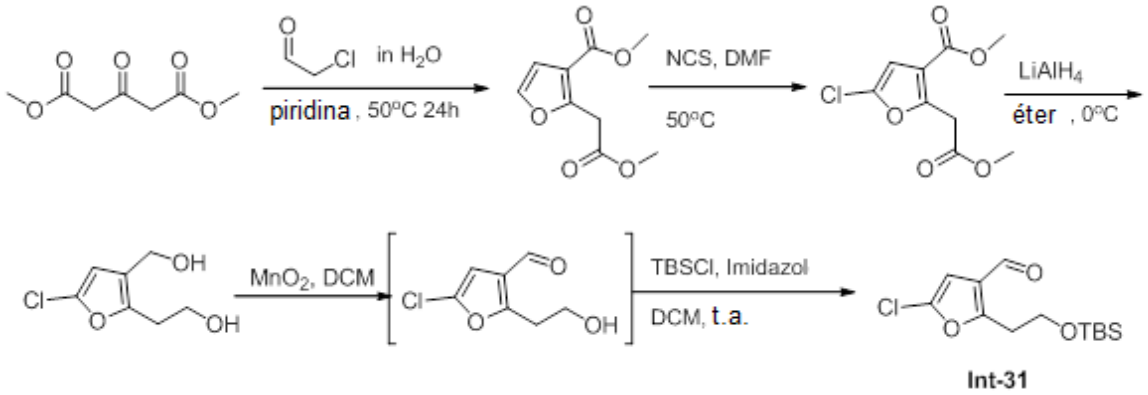
(6,237 g, 91,61 mmol) y luego cloruro de ter-butildimetilsililo (8,975 g, 59,55 mmol) se añadió lentamente a la solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más. La mezcla luego se vertió en 150 ml de agua y se extrajo con 2 x 50 ml de DCM. Se concentraron las capas orgánicas al vacío y se purificaron por columna flash (80g). Los productos contenían regioisómeros (A/B=90/10 por RMN) que no se podían separar por cromatografía. Recuperación total de la mezcla: 9,70g (72%) en forma de un aceite. El producto se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 2: 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol-2-carbaldehído

La mezcla 90:10 de 1-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4-(trifluorometil)-1H-imidazol (9,50 g, 32,3 mmol) y 1-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-(trifluorometil)-1H-imidazol (0,95 g, 3,2 mmol) aislado con anterioridad se disolvió en THF (150,0 mL, 1849 mmol) y la solución se enfrió hasta -78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (20,65 mL, 51,63 mmol) se añadió a la solución a -78 °C durante 15 min y luego DMF (7,784 g, 106,5 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó durante 30 min, en cuyo momento acético (3,670 mL, 64,54 mmol) se añadió y la mezcla se dejó calentar

hasta temperatura ambiente. La solución se vertió en 200 ml de agua y se extrajo 3 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron y luego se purificaron por columna ISCO (80g, el eluyente era 0-35% de EtOAc en hexano durante 15 min) para obtener 7,35g de producto crudo que contenía una mezcla 90:10 de regioisómeros. El producto crudo era el cristalizado de 30% DCM en hexano para obtener 3,452g (33%) del compuesto del título en forma de un regioisómero simple. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,92 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 4,69 - 4,57 (m, 2H), 4,04 - 3,91 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (AA) M+1 323

Ejemplo 18: 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-cloro-3-furaldehído Int-31



Etapa 1: Metil 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato

(Metil 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato se preparó de

acuerdo con el procedimiento informado en M. Tada, *et al.* Chem Pharm. Bull. 42(10), 2167–2169, 1994. Una solución de 50% cloroacetaldehído en agua (4,64 mL, 36,5 mmol) se añadió gota a gota a una solución de dimetil 1,3-acetonadicarboxilato (5,00 g, 28,7 mmol) en piridina (10,0 mL, 124 mmol) con agitación a temperatura ambiente. Se observó una ligera exoterma. La solución anaranjada luego se calentó a 50 °C bajo argón durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se dividió en agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó secuencialmente con 1N HCl, $NaHCO_3$ acuoso saturado, 1N NaOH y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 25% de EtOAc en hexano) para dar 3,386 g (60%) de producto en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,73 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 199,1

Etapa 2: Metil 5-cloro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-furoato

En un recipiente de base redonda de 100 mL equipado con condensador de reflujo, una solución de metil 3-(metoxicarbonil)-2-furanacetato (2,3280 g, 11,747 mmol) y N-

clorosuccinimida (1,57 g, 11,7 mmol) en DMF (23,6 mL) se agitó a 50 °C durante 2 h. N-clorosuccinimida (1,57 g, 11,7 mmol) se añadió y la reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h. La reacción se neutralizó con agua, se extrajo con EtOAc, se lavó con Na_2SO_3 saturado, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de EtOAc en hexano) para obtener 2,062 g (75%) de producto en forma de un aceite incoloro, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,48 (s, 1H), 4,04 (s, 2H), 3,82 (s, 3H), 3,74 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 233,0/235,0

Etapa 3: 2-[5-Cloro-3-(hidroximetil)-2-furil]etanol

A una solución de metil 5-cloro-2-(2-metoxi-2-oxoetil)-3-furoato (2,048 g, 8,804 mmol) en éter (7,931 mL) a 0 °C bajo argón se añadió 1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en THF (26,50 mL, 26,50 mmol). La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. Luego la reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con agua y 1N HCl. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% MeOH

en DCM, se controló por TLC con UV y tinción de KMnO4) para obtener 1,009 g (65%) de producto en forma de un aceite marrón, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,14 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 3,83 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,89 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 2,22 (s, 2H); LCMS (AA): (M-OH) 159,0

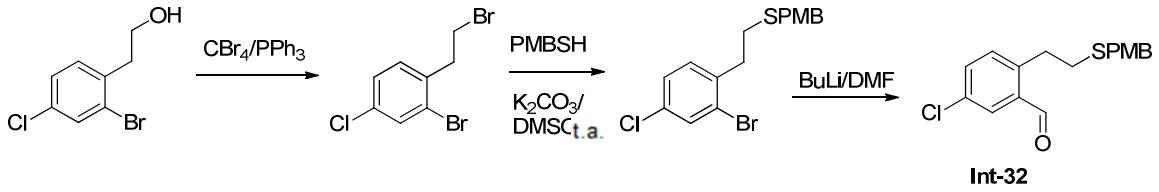
Etapa 4: 2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-cloro-3-furaldehído

A una solución de 2-[5-cloro-3-(hidroximetil)-2-furil]etanol (0,796 g, 4,51 mmol) en DCM (167 mL) se añadió MnO_2 (3,92 g, 45,1 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. MnO_2 (3,92 g, 45,1 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un recipiente de base redonda de 500 mL y el volumen de solvente se redujo hasta ~100 mL restantes para proporcionar una solución de 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-furaldehído. LCMS (AA): (M+H) 175,0/177,0

A una solución de 5-cloro-2-(2-hidroxietil)-3-furaldehído se añadió 1H-imidazol (0,614 g, 9,01 mmol), seguido por cloruro de ter-butildimetilsililo (1,02 g, 6,76 mmol). La mezcla

resultante se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante varios min y luego se almacenó en el refrigerador durante 17 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El aceite crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de EtOAc en hexano) para obtener 513 mg (39%) de 2-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-cloro-3-furaldehído en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,85 (s, 1H), 6,49 (s, 1H), 3,89 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,11 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 0,83 (s, 9H), -0,03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 289,1/291,1

Ejemplo 19: 5-Cloro-2-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]etil}benzaldehído Int-32



Int-32

Etapa 1: 2-Bromo-1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno

2-(2-bromo-4-clorofenil)etanol (1,97 g, 8,36 mmol) y

tetrabromuro de carbono (3,61 g, 10,9 mmol) se disolvieron en DCM (30,0 mL, 468 mmol), luego trifenilfosfina (3,29 g, 12,5 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 hrs. A la mezcla de reacción se añadió 100 mL hexano con agitación, en cuyo momento se formó un precipitado que se removió por filtración. El filtrado se concentró y se purificó por columna flash (columna 80g, 100% hexano como eluyente) para proporcionar 1,92g (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,55 – 7,41 (s, 1H), 7,23 – 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,18 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Etapa 2: 2-Bromo-4-cloro-1-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]etil}benzene4-({[2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]sulfanil}metil)fenil metil éter

A una solución de 2-bromo-1-(2-bromoetil)-4-clorobenceno (2,47 g, 8,28 mmol) y p-metoxi-α-toluenotiol (1,3262 mL, 9,5190 mmol) en dimetilsulfóxido (6,00 mL, 84,5 mmol) se añadió carbonato de potasio (2,2880 g, 16,555 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La reacción se neutralizó por vertido en 40 ml de agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x 15 ml de

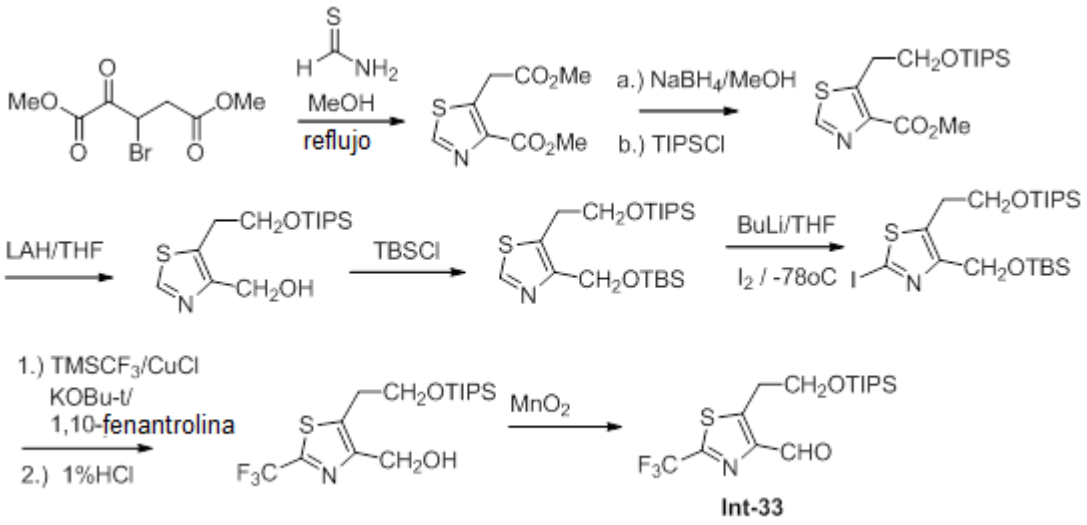
DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y se purificaron por columna flash (80g, eluyente 0–15% de EtOAc en hexano durante 15 min) para dar 1,95g (64%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,48 (s, 1H), 7,23 – 7,13 (m, 3H), 7,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 2,93 – 2,79 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,65 – 2,51 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Etapa 3: 5-Cloro-2-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]etil}benzaldehído

Una solución de 2-bromo-4-cloro-1-{2-[(4-metoxibencil)sulfanil]etil}benzen-4-({[2-(2-bromo-4-clorofenil)etil]sulfanil}metil)fenil metil éter (1,102 g, 2,964 mmol) en THF (40,0 mL, 493 mmol) se enfrió hasta −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,016 mL, 5,040 mmol) se añadió y la mezcla se agitó a −78 °C durante 10 min. DMF (1,148 mL, 14,82 mmol) luego se añadió y la mezcla se agitó a −78 °C durante 5 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min y luego la solución se vertió en 30 ml de salmuera. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x 40 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se cromatografió (hexano/EtOAc=3/1 como eluyente) para dar 0,4572g (48%) del compuesto del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,17 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 6,86 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,84 – 3,78 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,22 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,67 (t, J = 7,3 Hz, 2H).

Ejemplo 20: 2-(Trifluorometil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-carbaldehído Int-33



Etapa 1: Metil 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato

A una solución de dimetil 3-bromo-2-oxopentandioato (7,52 g, 29,7 mmol) en metanol (100 mL, 2000 mmol) se añadió metantioamida (2,72 g, 44,6 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante 2 hrs. La mezcla de reacción se concentró al

vacío, luego 25 ml THF se añadió al residuo. 40 ml hexano se añadió a la solución con agitación, en cuyo momento mixture se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por columna flash (80g, el eluyente era 30-90% de EtOAc en hexano durante 20 min) para obtener 4,18g (65%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,73 (s, 1H), 4,37 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,77 (s, 3H).

Etapa 2: Metil 5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-carboxilato

A una solución a 0 °C de metil 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-1,3-tiazol-4-carboxilato (1,45 g, 7,75 mmol) y 2,6-lutidina (1,347 mL, 11,63 mmol) en DCM (60,0 mL, 936 mmol) se añadió triflato de triisopropilsililo (2,293 mL, 8,531 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y luego la mezcla resultante se extrajo con DCM (70 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (el eluyente era 0-50% de EtOAc en hexano) para obtener 1,553g (51%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,66 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,95 (t,

2H), 3,57 – 3,52 (t, 2H).

Etapa 3: (5-{2-[(Triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-il)metanol

A una solución de metil 5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-carboxilato (1,70 g, 4,95 mmol) en THF (60,0 mL, 7,40E2 mmol) se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,2817 g, 7,422 mmol) lentamente a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 2hrs. La solución se vertió lentamente en una mezcla de 80 ml de agua y 5 ml de ácido acético con agitación. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 3 x 70 ml de EtOAc. La capa orgánica se concentró y se purificó por columna flash (40g, el eluyente era 0–90% de EtOAc en hexano) para obtener el compuesto del título (0,8090g, 52%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,62 (s, 1H), 3,95 (m, J = 10,1, 4,2 Hz, 5H), 3,51 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,08 – 0,94 (m, 21H).

Etapa 4: 4-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol

A un recipiente de base redonda se añadió (5-{2-

[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-il)metanol (0,8090 g, 2,564 mmol), 1H-imidazol (0,5236 g, 7,691 mmol), 60 ml de DCM y cloruro de ter-butildimetilsililo (0,6183 g, 4,102 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 hrs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (columna de 40g, 0-30% de EtOAc en hexano) para proporcionar 0,8043g (73%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,48 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,80 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,98 - 0,93 (m, 21H), 0,81 (s, 9H), 0,00 (s, 6H)..

Etapa 5: 4-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-yodo-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol

Una solución de 4-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol (0,4320 g, 1,005 mmol) en THF (20,0 mL, 246 mmol) se enfrió hasta -78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,206 mL, 3,015 mmol) se añadió seguido por una solución de yodo (0,3316 g, 1,307 mmol) en 2 ml THF y la reacción se agitó durante 30 min a -78 °C. Una solución de acético (0,1811 g, 3,015 mmol) en 1 ml de THF se

añadió a la reacción y luego te solvente se removió al vacío. El residuo se purificó por columna flash (columna de 24g, el eluyente era 0-10% de EtOAc en hexano) para proporcionar 0,4210g (75%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,70 (s, 2H), 3,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,02 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 1,00 - 0,95 (m, 21H), 0,81 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 6: [2-(Trifluorometil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-il]metanol

El ter-butóxido de potasio (0,4258 g, 3,794 mmol), o-fenantrolina (0,6837 g, 3,794 mmol) y monocloruro cuproso (0,3756 g, 3,794 mmol) se añadieron a un recipiente de 100 ml que se secó por cañón de calor. El recipiente se selló con un tapón de goma y se purgó con vacío y luego se rellenó con argón. DMF (8,00 mL, 103 mmol) se añadió al recipiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, en cuyo momento (trifluorometil) trimetilsilano (0,5929 mL, 3,794 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. A continuación, una solución de 4-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-yodo-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol (0,4217 g, 0,7588 mmol) en 2 ml DMF se añadió a la mezcla y la reacción se

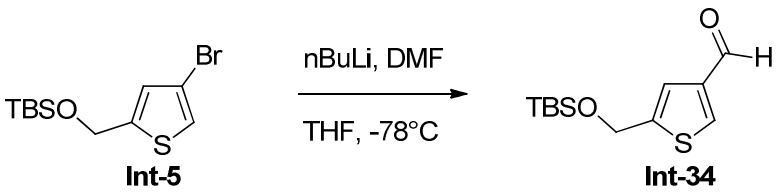
agitó a 50 °C durante 1 hr. La reacción se vertió en 100 ml de agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x 50 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo resultante se disolvió en 30 ml de solución metanólica al 1% de HCl y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución luego se vertió en 60 ml de NaCl saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x 40 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo resultante se purificó por columna flash (columna de 24g, el eluyente era 0-20% de EtOAc en hexano) para proporcionar 0,1732g (60%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,67 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,04 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 1,04 - 0,84 (m, 21H). LCMS (AA) M+1 384.

Etapa 7: 2-(Trifluorometil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-carbaldehído

A una solución de [2-(trifluorometil)-5-{2-[(triisopropilsilil)oxi]etil}-1,3-tiazol-4-il]metanol (0,2297 g, 0,5989 mmol) en DCM (40,0 mL, 624 mmol) se añadió MnO_2 (0,6248 g, 7,187 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción no estaba

completa, así que se añadió MnO_2 (0,2083 g, 2,396 mmol) y la reacción se agitó durante 8 hrs más a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (137 mg). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,11 (s, 1H), 3,89 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 1,06 – 0,93 (m, 21H).

Ejemplo 21: 5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-3-carbaldehído Int-34

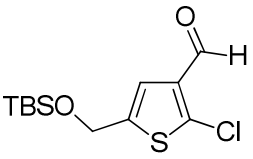
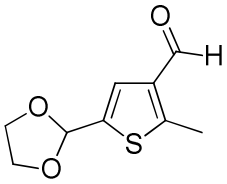


Int-5 **Int-34**

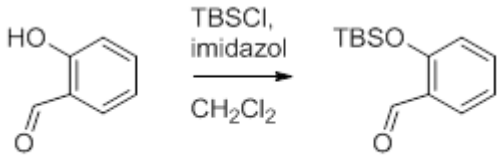
Un recipiente de base redonda de 250 ml secado con cañón de calor se cargó con 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (8,590 mL, 21,48 mmol) y THF (30,0 mL, 3,70E2 mmol) y se enfrió hasta -78 °C. **Int-5** (6,00 g, 19,5 mmol) se añadió luego (puro) y la solución se agitó durante 5 min a -78 °C. A la mezcla luego se añadió DMF (2,268 mL, 29,28 mmol) rápidamente gota a gota y la reacción se agitó durante 10 min a -78 °C. La reacción se neutralizó por adición de agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en hexano. Se realizó una

cromatografía (columna de 220 g, 0-10% EtOAc:hexanos como eluyente) para obtener 1 pico menor y luego el pico del producto mayor del título. Rendimiento = 1,95 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 4,78 – 4,73 (m, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Entrada	**Material de partida**	**Producto (Int N.°)**	**Datos de RMN**
1	**Int-6**	 **Int-35**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,86 (s, 1H), 6,99 (s, 1H), 4,67 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 0,82 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).
2	**Int-1**	 **Int-36**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,95 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

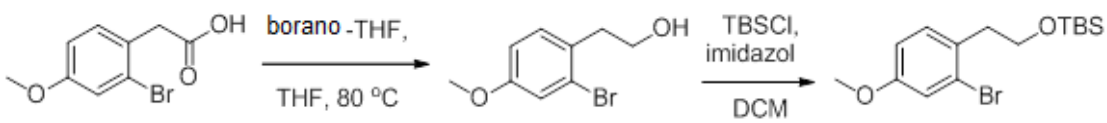
Ejemplo 22: 2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}benzaldehído Int-37



Int-37

A una solución de 2-hidroxibenzaldehído (2,62 mL, 24,6 mmol) en DCM (30 mL, 400 mmol) se añadieron 1H-imidazol (5,02 g, 73,7 mmol) y cloruro de ter-butildimetilsililo (5,55 g, 36,8 mmol). La suspensión espesa se agitó luego durante la noche a temperatura ambiente. Se neutralizó con agua (20 mL) y se diluyó con más DCM (40 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x DCM (40 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se adsorbió en Celite (50 mL) para carga en seco. Se realizó una cromatografía (columna de 80 g, 0-5% EtOAc:hexanos) para obtener un pico mayor. Rendimiento = 5,2 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,41 (s, 1H), 7,75 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,46 - 7,34 (m, 1H), 6,97 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

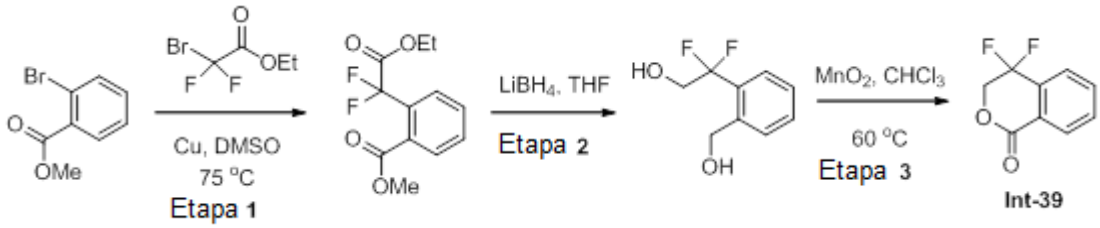
Ejemplo 23: [2-(2-Bromo-4-metoxifenil)etoxi](ter-butil)dimetilsilano Int-38



Int-38

Esta secuencia se realizó de una manera análoga a la descrita en la Etapa 1 de **Ejemplo 11**, comenzando con 2-bromo-4-metoxifenilacético as starting material. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 8,5, 2,6 Hz, 1H), 3,82 – 3,76 (m, 5H), 2,92 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 24: 4,4-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona Int-39



Etapa 1: Metil 2-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)benzoato

A una solución de metil 2-yodobenzoato (1,12 mL, 7,63 mmol) en dimetilsulfóxido (33,4 mL, 4,70E2 mmol) se añadió etil bromodifluoroacetato (1,475 mL, 11,45 mmol) seguido por cobre activado (1,455 g, 22,90 mmol) a temperatura ambiente. Después de purgar el recipiente de reacción con argón, la reacción se calentó a 75 °C durante 14h. Después de enfriar hasta temp ambiente, la reacción se neutralizó por adición de solución 1N de KH_2PO_4 (200 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se

diluyó con EtOAc (600 mL). La capa acuosa inferior contenía un sólido suspendido azul y la capa orgánica superior contenía un sólido suspendido amarillo. Las capas se separaron y la capa de EtOAc (con el sólido amarillo) se filtró. El filtrado se lavó 2 x agua y 1 x salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en hexano, con una pequeña cantidad de DCM para una completa solubilidad. Se realizó una cromatografía (columna de 80 g, 0–25% EtOAc:hexanos durante 35 min) para obtener 2 picos de subproducto muy menores y luego el pico de compuesto mayor. Rendimiento = 1,75 g. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,03 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,69 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,37 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 1,34 (t, J = 7,1 **Hz, 3H).**

Etapa 2: 2,2-Difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]etanol.

A una solución de metil 2-(2-etoxi-1,1-difluoro-2-oxoetil)benzoato (1,75 g, 6,78 mmol) en THF (79,2 mL, 977 mmol) se añadió 2,00 M de borhidruro de litio en THF (10,2 mL, 20,3 mmol) y la mezcla se agitó en el refrigerador (~4 °C) durante la noche. La reacción se neutralizó cuidadosamente por adición de $NaHCO_3$ saturado (30 mL). La

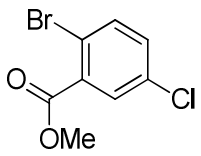
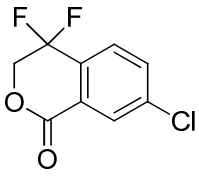
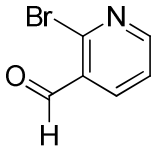
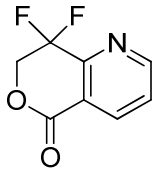
mezcla de reacción luego se diluyó con EtOAc (80 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (40 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se cargó en la columna como una solución en DCM. Se realizó una cromatografía (columna de 40 g, 0-50% EtOAc:hexanos durante 25 min) para obtener un compuesto mayor. Rendimiento = 909 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,10 (t, J = 13,4 Hz, 2H), 2,36 (s, 1H), 2,07 (s, 1H). LC/MS (FA): M+Na = 211.

Etapa 3: 4,4-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

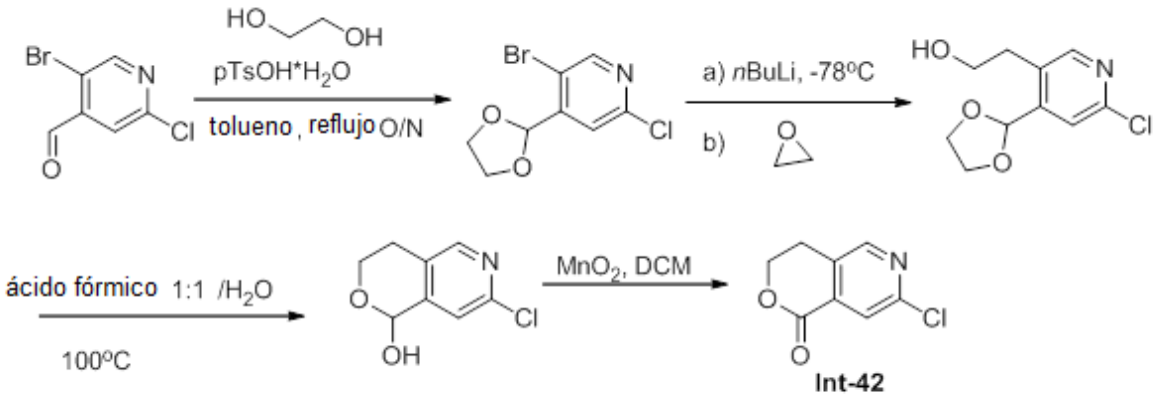
A una solución de 2,2-difluoro-2-[2-(hidroximetil)fenil]etanol (0,905 g, 4,81 mmol) en cloroformo (60,13 mL, 751,6 mmol) se añadió MnO_2 (5,284 g, 60,78 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 18h a 50 °C. Después de enfriar hasta temp ambiente, la reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con EtOAc varias veces. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título Rendimiento = 642 mg. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,21 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 2H), 7,73 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 4,71 (t,

J = 10,7 Hz, 2H). LC/MS (FA): M+H = 185.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	**Material de partida**	**Producto (Int N.°)**	**Datos de RMN**
1		 **Int-40**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,08 - 8,05 (m, 1H), 8,02 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,00 (t, J = 11,6 Hz, 2H)
2		 **Int-41**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,03 (dd, J = 4,8, 1,7 Hz, 1H), 8,51 (dq, J = 8,0, 1,3 Hz, 1H), 7,77 - 7,65 (m, 1H), 4,80 (t, J = 11,0 Hz, 2H)

Ejemplo 25: 7-Cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona Int-42



Etapa 1: 5-Bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina

A una solución de 5-bromo-2-cloropiridin-4-carboxaldehído (5,235 g, 23,75 mmol) y 1,2-etanodiol (6,62 mL, 119 mmol) en tolueno (36,0 mL) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,226 g, 1,19 mmol). El recipiente de reacción se fijó con una trampa de Dean-Stark (que se fijó con un condensador de reflujo) y la mezcla de reacción se agitó a reflujo bajo argón durante 17 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x) y salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El aceite marrón oscuro se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de

EtOAc en hexanos) para dar 6,00 g (96%) de producto en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 4H); LCMS: (AA) M+1 264,0/266,0

Etapa 2: 2-[6-Cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]etanol

5-bromo-2-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridina (5,60 g, 21,2 mmol) se disolvió en THF (35,29 mL) bajo argón y la solución amarilla resultante se enfrió hasta −78°C. A la mezcla se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexanos (11,85 mL, 29,64 mmol), manteniendo la temperatura interna a menos de −70 °C. La mezcla marrón resultante se agitó durante 1 hora a −78 °C, en cuyo momento 2,50 M de óxido de etileno en THF (12,70 mL, 31,76 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La reacción se agitó durante 5 min y luego trifluoruro eterato de boro (4,829 mL, 38,11 mmol) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura a menos de −70 °C. La reacción se agitó a −78°C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (26 mL) y salmuera (26 mL) y la reacción se dejó calentar up hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron. El aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en hexano) para obtener 0,973 g (20%) del compuesto del título en forma de un sólido anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,30 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,75 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 4,09 – 3,95 (m, 4H), 3,64 – 3,56 (m, 2H), 2,85 (t, J = 6,6 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 230,0/232,0

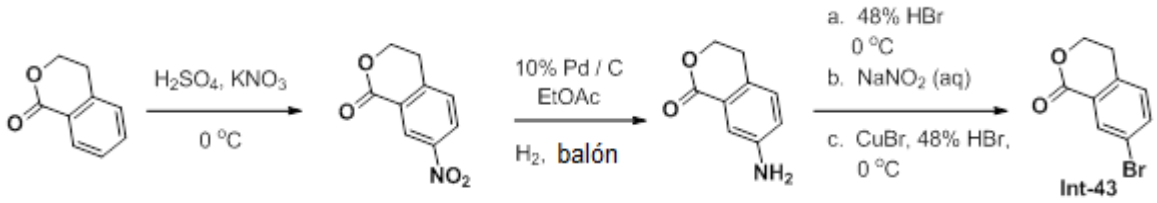
Etapa 3: 7-Cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ol

Una solución de 2-[6-cloro-4-(1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il]etanol (972,0 mg, 4,232 mmol) en ácido fórmico (14,53 mL, 385,1 mmol) y agua (14,49 mL, 804,1 mmol) se agitó a 100 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se transfirió a un embudo de separación y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x) y salmuera. La capa orgánica luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 719 mg (82%) del compuesto crudo del título en forma de un sólido beige, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,26 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 5,76 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 2H); LCMS: (AA) M+1 186,1/188,1

Etapa 4: 7-Cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ona

A una solución de 7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-ol (708,0 mg, 3,814 mmol) en DCM (141,3 mL) se añadió MnO_2 (3,32 g, 38,1 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 23 h. La reacción se filtró a través de un taco de Celite y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 572 mg (82%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 - 8,58 (m, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,59 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 (t, J = 6,0 Hz, 2H); LCMS: (AA) M+1 184,0/186,0

Ejemplo 26: 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona Int-43



Etapa 1: 7-Nitro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

Un recipiente de base redonda de 1 L de tres bocas se cargó con 18,4 M de ácido sulfúrico en agua (55,6 mL, 1020 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Isocroman-1-ona (20,00 g, 135,0 mmol)

se añadió gota a gota durante 30 min, manteniendo la temperatura interna a menos de +5 °C. Una solución de nitrato de potasio (13,8 g, 136 mmol) en 18,4 M ácido sulfúrico en agua (77,8 mL, 1430 mmol) se añadió gota a gota durante 100 min, manteniendo la temperatura interna menor o igual que 0 °C. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se vertió en hielo y agua para obtener un precipitado blanco. Esta mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente y luego el producto sólido blanco se aisló por filtración al vacío. La torta filtrante se dejó secar por vacío durante el fin de semana y luego se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 18g (70%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,28 – 8,19 (m, 1H), 7,70 – 7,60 (m, 1H), 7,20 – 7,11 (m, 1H), 4,60 – 4,46 (m, 2H), 3,08 – 2,96 (m, 2H).

Etapa 2: 7-Amino-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

Un recipiente de base redonda de 1 L se cargó con 7-nitro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona (12,24 g, 63,37 mmol) y EtOAc (250 mL). A ello solución se añadió paladio sobre carbón al 10% (1,00 g) y la mezcla de reacción se agitó bajo balón de presión de hidrógeno durante 18h. La mezcla se filtró a

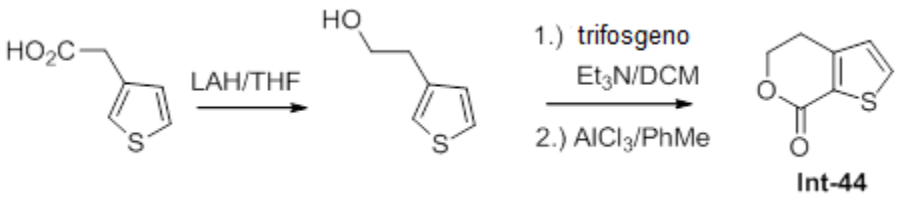
través de Celite y el filtrado se concentró al vacío para obtener un sólido blanco que se usó como tal en la siguiente etapa.

Etapa 3: 7-Bromo-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

Un recipiente de base redonda de 1 L se cargó con 7-amino-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona (13,40 g, 82,12 mmol) y 8,90 M de ácido bromhídrico en agua (134 mL, 1190 mmol) y la mezcla resultante se enfrió en un baño de hielo. A una suspensión blanca se añadió una solución helada de nitrito de sodio (5,66 g, 82,1 mmol) en ~2mL de agua gota a gota manteniendo la temperatura interna a menos de +5 °C. En un recipiente separado, bromuro de cobre (I) (11,8 g, 82,1 mmol) y 8,90 M ácido bromhídrico en agua (26,8 mL, 238 mmol) se combinaron y se enfriaron en un baño de hielo, en cuyo momento esta solución se añadió rápidamente a la primera solución. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y luego ~1 L de agua se añadió. El precipitado marrón resultante se aisló por filtración al vacío y se secó bajo vacío durante la noche. El sólido se sometió luego a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener un sólido marrón pálido, 12,91g (69%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,29 – 8,17 (m, 1H), 7,73 –

7,57 (m, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 4,61 – 4,44 (m, 2H), 3,09 – 2,95 (m, 2H).

Ejemplo 27: 4,5-Dihidro-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona Int-44



Int-44

Etapa 1: 2-(3-Tienil)etanol

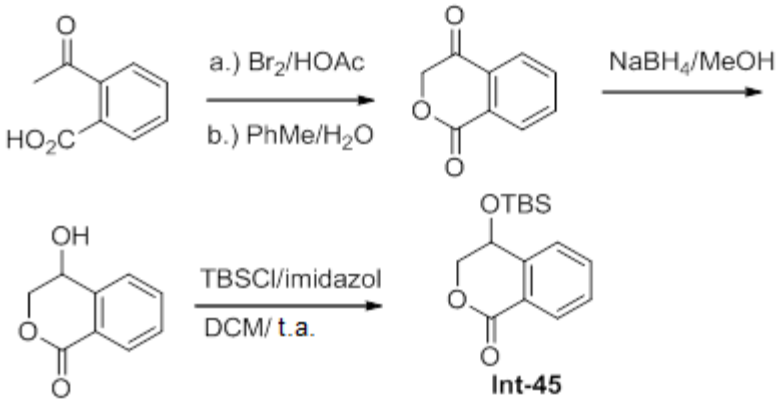
Una solución de ácido tiofen-3-acético (4,982 g, 35,04 mmol) en THF (120 mL, 1500 mmol) se enfrió hasta 0 °C y tetrahidroaluminato de litio (1,596 g, 42,05 mmol) se añadió lentamente durante 15 min. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2hrs. La reacción se neutralizó por adición de agua (5 mL) y EtOAc (10 ml). La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con 30 ml de EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (3,59 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,31 (dd, J = 4,9, 3,0 Hz, 1H), 7,11 – 7,05 (m, 1H), 7,05 – 6,97 (m, 1H), 3,87 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 2,92 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,71 (s, 1H).

Etapa 2: 4,5-Dihidro-7H-tieno[2,3-c]piran-7-ona

Una solución de 2-(3-tienil)etanol (2,18 g, 17,0 mmol) en DCM (60,0 mL, 936 mmol) se enfrió hasta 0 °C, luego trifosgeno (3,2801 g, 11,054 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 15 min a 0 °C. N,N-diisopropiletilamina (4,4431 mL, 25,508 mmol) se añadió gota a gota a la solución durante 15 min y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1hr. La solución se vertió en 80 ml de solución 1N de HCl, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x 60 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener intermediario crudo de cloroformiato (3,18g), que se disolvió en tolueno (50,0 mL, 469 mmol) y se enfrió hasta 0 °C. Tricloruro de aluminio (3,4013 g, 25,508 mmol) se añadió a esta solución a 0 °C y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1hr. La reacción se neutralizó por adición de una solución de tartrato de sodio y potasio tetrahidrato (28,796 g, 102,03 mmol) en 150 ml de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x 60 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se purificaron por columna flash (columna 80g, el eluyente era 0-70% EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de sólido marrón (1,124g, 43%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,67 (d, J = 5,0 Hz, 1H),

7,02 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,66 – 4,50 (m, 2H), 3,04 (t, J = 6,2 Hz, 2H).

Ejemplo 28: 4-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona Int-45



Etapa 1: 1H-Isocromen-1,4(3H)-diona

A una solución de ácido 2-acetilbenzoico (8,458 g, 51,52 mmol) en ácido acético (50,0 mL, 879 mmol) se añadió 30 ml de 33% HBr en ácido acético. Bromo (8,646 g, 54,10 mmol) se añadió luego a la solución y la reacción se calentó hasta 40 °C con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 300 ml de agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 3 x 100 ml de DCM. Se combinaron las capas orgánicas y se concentraron al vacío para dar intermediario crudo que se disolvió en 25 ml de ácido acético, 130 ml de tolueno y 30 ml de agua. La mezcla

resultante se agitó a reflujo durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío y se purificó por columna flash (columna de 120g, eluyente 0-55% de EtOAc en hexano) para obtener 5,24g (63%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,36 – 8,28 (m, 1H), 8,17 – 8,07 (m, 1H), 7,95 – 7,79 (m, 2H), 5,16 (s, 2H).

Etapa 2: 4-Hidroxi-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

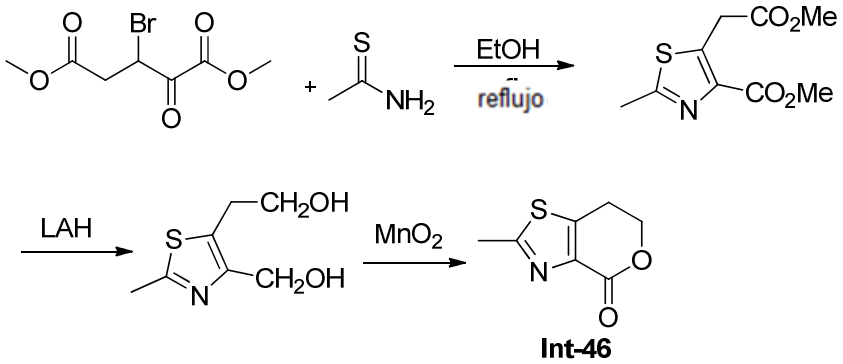
Una solución de 1H-isocromen-1,4(3H)-diona (3,05 g, 18,8 mmol) en metanol (60,0 mL, 1480 mmol), se enfrió hasta 0 °C y tetrahidroborato de sodio (1,067 g, 28,22 mmol) se añadió. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 60 min. La mezcla se vertió en 200 ml de agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x 60 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,69g (87%) el compuesto del título. LCMS (AA) M+1 165

Etapa 3: 4-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-ona

A un recipiente de base redonda se añadió 4-hidroxi-3,4-

dihidro-1H-isocromen-1-ona (0,3052 g, 1,859 mmol), 1H-imidazol (0,5063 g, 7,437 mmol), 60 ml de DCM y cloruro de ter-butildimetilsililo (0,8406 g, 5,578 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4hrs. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se suspendió en EtOAc. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se cromatografió (100% hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,5812g, 90%) en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,97 (dd, J = 8,1, 1,3 Hz, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 4,91 (dd, J = 8,5, 4,4 Hz, 1H), 4,33 (dd, J = 10,8, 4,4 Hz, 1H), 4,18 (dd, J = 10,8, 8,5 Hz, 1H), 0,84 (s, 9H), 0,07 (d, J = 8,8 Hz, 6H).

Ejemplo 29: 2-Metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-ona Int-46



Int-46

A una solución de metil 3-bromo-2-oxopentanodioato (23 g, 73 mmol) en metanol (250,0 mL, 6172 mmol) se añadió etanotioamida (10,65 g, 141,8 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 2 hrs y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. Las sustancias volátiles se removieron al vacío y el residuo se suspendió en 25 ml de THF y 40 ml de hexano con agitación. El sólido (etanotioamida) se filtró y el filtrado se concentró y se purificó por columna flash (columna de 120g, el eluyente era 0-70% de EtOAc en hexano) para proporcionar 10,01g (60%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,27 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (d, J = 2,2 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H).

Etapa 2: 2-[4-(Hidroximetil)-2-metil-1,3-tiazol-5-il]etanol

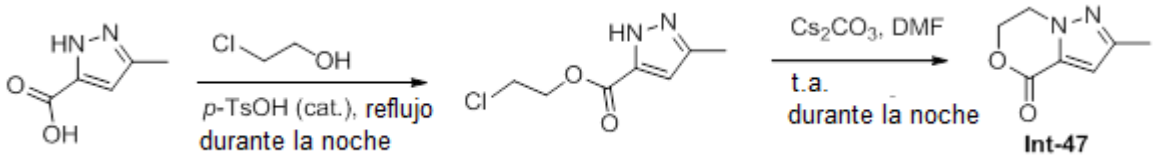
A una solución de etil 5-(2-metoxi-2-oxoetil)-2-metil-1,3-tiazol-4-carboxilato (1,79 g, 7,81 mmol) en THF (50,0 mL, 616 mmol) se añadió tetrahidroaluminato de litio (0,5927 g, 15,62 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó por adición de 2 ml de agua, el sólido se filtró y la torta filtrante se lavó con 30 ml metanol. El filtrado se concentró y se purificó por columna flash (columna de 40g, eluyente 0-20% metanol en EtOAc) para proporcionar 0,7121g (53%) del compuesto del título, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-

d) δ 4,61 (s, 2H), 3,79 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,03 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,63 (s, 3H).

Etapa 3: 2-Metil-6,7-dihidro-4H-pirano[3,4-d][1,3]tiazol-4-ona

A una solución de 2-[4-(hidroximetil)-2-metil-1,3-tiazol-5-il]etanol (0,09262 g, 0,5346 mmol) en DCM (10,0 mL, 156 mmol) se añadió MnO_2 (1,859 g, 21,39 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El sólido se filtró y el filtrado se concentró al vacío y se purificó por columna flash (columna de 24g, el eluyente era 0-60% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 0,0244g (27%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 4,54 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,13 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H).

Ejemplo 30: 2-Metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin- 4-ona Int-47



Etapa 1: 2-Cloroetil 3-metil-1H-pirazol-5-carboxilato

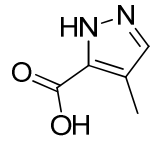
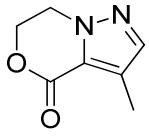
A una solución de ácido 3-metil-5-pirazolcarboxílico (1,00 g, 7,93 mmol) en 2-cloroetanol (7,97 mL) se añadió ácido p-toluensulfónico monohidrato (603 mg, 3,17 mmol) y la mezcla de reacción se calentó hasta 115 °C con agitación durante la noche. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y te solvente se removió al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 80% de EtOAc en hexanos) para dar 728 mg (49%) del producto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 10,56 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 4,56 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,79 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 189,0 (M+H).

Etapa 2: 2-Metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[5,1-c][1,4]oxazin-4-ona

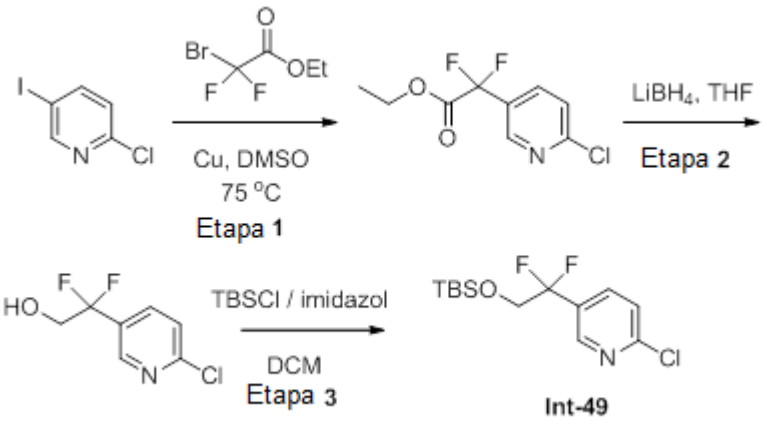
A una solución de 2-cloroetil 5-metil-1H-pirazol-3-carboxilato (690 mg, 3,66 mmol) en DMF (2,34 mL) se añadió Cs_2CO_3 (1,79 g, 5,49 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción

se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en hexanos) para proporcionar 299 mg (54%) del producto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 6,77 (s, 1H), 4,71 – 4,66 (m, 2H), 4,42 – 4,36 (m, 2H), 2,34 (s, 3H); LCMS (FA): m/z = 153,1(M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

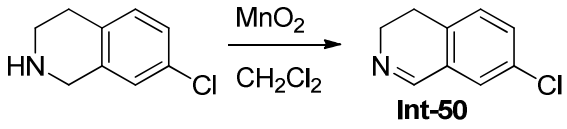
Material de partida	**Producto (Int N.°)**	**Datos de RMN**
	 **Int-48**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,40 (s, 1H), 4,70-4,60 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 2,30 (s, 3H).

Ejemplo 31: 5-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}-1,1-difluoroetil)-2-cloropiridina Int-49



Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 24**, etapas 1 y 2. Etapa 3 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 4**, etapa 2. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,54 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 3,98 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H).

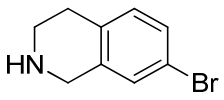
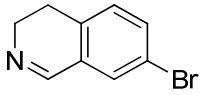
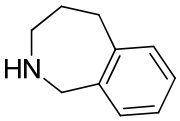
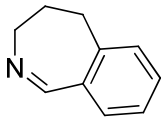
Ejemplo 32: 7-Cloro-3,4-dihidroisoquinoline Int-50



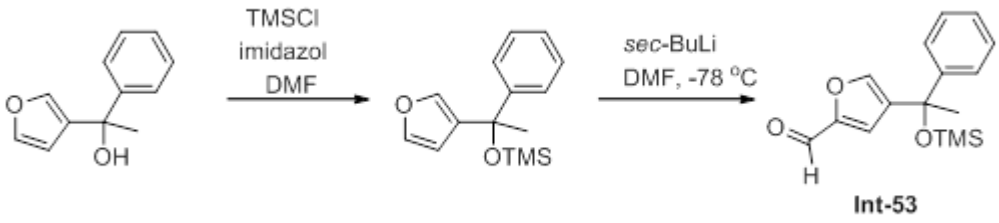
A una solución de 7-cloro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina (1,15 g, 6,86 mmol) en DCM (70,0 mL, 1090 mmol) se añadió MnO_2 (5,96 g, 68,6 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla

se agitó durante 16h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (40g, eluyendo con 50% de EtOAc en DCM, 50 mL/min de flujo) para dar 915 mg del compuesto del título en forma de sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,35 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,46 (dd, J = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,70 – 3,63 (m, 2H), 2,71 – 2,65 (m, 2H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Material de partida	Producto (Int N.°)	Datos de RMN
	 **Int-51**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,30 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 3,87 – 3,73 (m, 2H), 2,80 – 2,64 (m, 2H).
	 **Int-52**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,52 (s, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 3H), 7,26 – 7,22 (m, 1H), 3,64 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 2,79 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 2H).

Ejemplo 33: **rac-4-{1-Fenil-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-furaldehído Int-53**



Etapa 1: rac-1-(3-Furil)-1-feniletoxi](trimetil)silano.

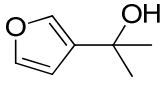
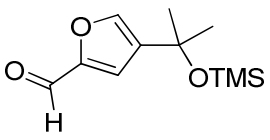
1-(3-Furil)-1-feniletanol (1,53 g, 8,13 mmol) se disolvió en DMF (8,62 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Imidazol (1,66 g, 24,4 mmol) y TMSCl (1,55 mL, 12,2 mmol) se añadieron. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 2,11 g (99%) del producto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 6,22 – 6,16 (m, 1H), 1,86 (s, 3H), 0,04 (s, 9H).

Etapa 2: rac-4-{1-Fenil-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-furaldehído.

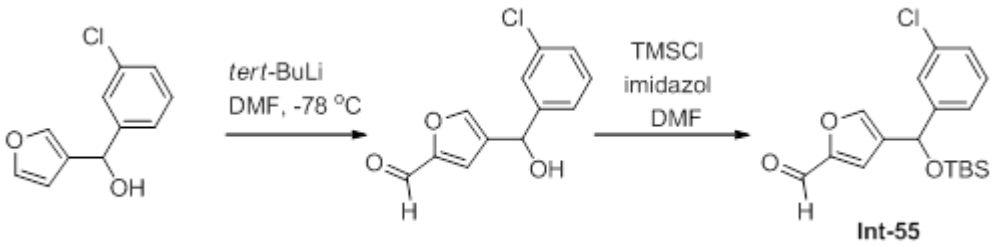
[1-(3-Furil)-1-feniletoxi](trimetil)silano (1,32 g, 5,07 mmol) se disolvió en THF (23,3 mL) y luego se enfrió a -78 °C. 1,40 M de *sec*-BuLi en ciclohexano (4,71 mL, 6,59 mmol) se añadió a la solución a -78 °C. Después de 30 min, DMF (1,18 mL, 15,2 mmol) se añadió a la solución y la mezcla resultante

se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,02 g (70%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 7,58 – 7,54 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 2H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,04 – 7,02 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 0,04 (s, 9H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Material de partida	**Producto Int-N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-54**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,62 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 1,56 (s, 6H), 0,10 (s, 9H),^{1}H RMN

Ejemplo 34: **rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-2-furaldehído Int-55**



Int-55

Etapa 1: rac-4-[(3-Clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furaldehído.

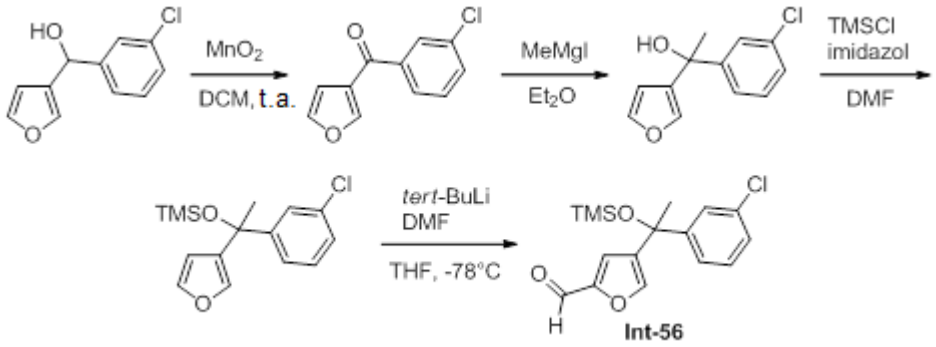
A una solución de rac-(3-clorofenil)(3-furil)metanol (2,00 g, 9,58 mmol) en Et_2O (40,0 mL) se añadió 1,70 M de *ter*-BuLi en pentano (14,1 mL, 24,0 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, DMF (1,11 mL, 14,4 mmol) se añadió a la mezcla. A continuación, la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% - 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 862 mg (38%) del compuesto del título en forma de a pale aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,58 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 1H), 7,42 - 7,36 (m, 1H), 7,34 - 7,24 (m, 3H), 7,15 -

7,08 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 2,57 – 2,38 (br s, 1H).

Etapa 2: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-2-furaldehído.

A una solución de rac-4-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-furaldehído (550 mg, 2,32 mmol) en DMF (10,0 mL) se añadieron imidazol (396 mg, 5,81 mmol) y TBSCl (420 mg, 2,78 mmol) a temperatura ambiente. Después de durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 478 mg (59%) del compuesto del título en forma de a pale aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,57 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,21 (m, 3H), 7,07 – 7,03 (m, 1H), 5,69 (s, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Ejemplo 35: **rac-4-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-furaldehído Int-56**



Etapa 1: (3-Clorofenil)(3-furil)metanona.

A una solución de rac-(3-clorofenil)(3-furil)metanol (1,81 g, 8,68 mmol) en DCM (30,0 mL) se añadió MnO_2 (11,3 g, 130 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,60 g (90%) del compuesto del título en forma de un polvo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 (dd, *J* = 1,4, 0,8 Hz, 1H), 7,83 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,73 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,54 - 7,51 (m, 1H), 7,44 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 1,9, 0,8 Hz, 1H).

Etapa 2: rac-1-(3-Clorofenil)-1-(3-furil)etanol.

A una solución de (3-clorofenil)(3-furil)metanona (1,60 g, 7,74 mmol) en Et_2O (30 mL) se añadió 3,0 M de MeMgI en Et_2O (3,87 mL, 11,6 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 1 hora, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,48 g (86%) del compuesto del título en forma de un aceite rojo pálido. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50 – 7,47 (m, 1H), 7,39 – 7,37 (m, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 2H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,35 – 6,24 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (br s, 1H), 1,85 (s, 3H).

Etapa 3: rac-[1-(3-Clorofenil)-1-(3-furil)etoxi](trimetil)silano.

A una solución de rac-1-(3-clorofenil)-1-(3-furil)etanol (1,48 g, 6,65 mmol) en DMF (20,0 mL) se añadieron imidazol (1,13 g, 16,6 mmol) y TMSCl (1,01 mL, 7,98 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas

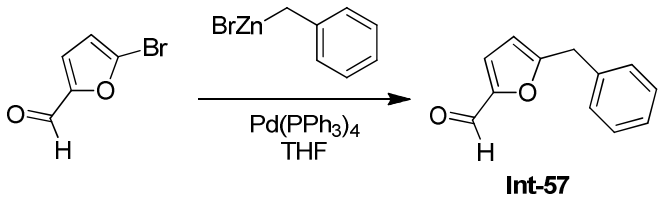
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (100% hexanos como eluyente) para dar 1,65 g (84%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,43 – 7,40 (m, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 6,20 – 6,12 (m, 1H), 1,84 (s, 3H), 0,05 (s, 9H).

Etapa 4: rac-4-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-furaldehído.

A una solución de rac-[1-(3-clorofenil)-1-(3-furil)etoxi](trimetil)silano (1,64 g, 5,56 mmol) en Et_2O (20,0 mL) se añadió 1,70 M de *ter*-BuLi en pentano (4,91 mL, 8,34 mmol) a -78 °C. Después de agitar a -78 °C durante 30 min, DMF (0,65 mL, 8,34 mmol) se añadió a la mezcla. A continuación, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 549 mg (31%) del compuesto

del título en forma de a pale aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,58 (s, 1H), 7,60 – 7,56 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 1,90 (s, 3H), 0,06 (s, 9H).

Ejemplo 36: **5-Bencil-2-furaldehído Int-57**



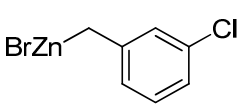
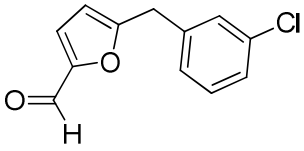
Int-57

Etapa 1: 5-Bencil-2-furaldehído.

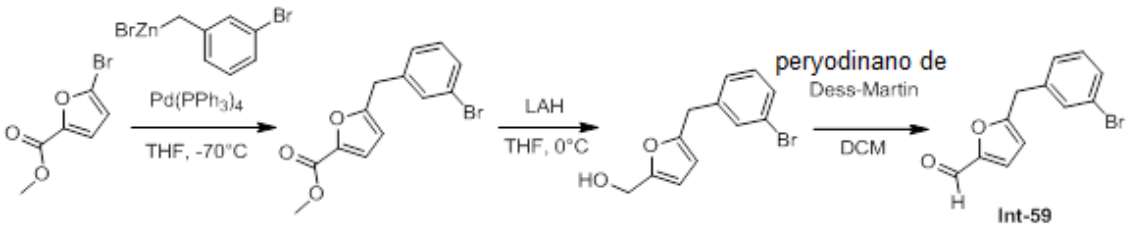
Una solución de 5-bromo-2-furaldehído (1,00 g, 5,72 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (132 mg, 0,11 mmol) en THF (35,7 mL) se desgasificó con gas argón. 0,50 M de bromuro de bencilzinc en THF (14,3 mL, 7,14 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó luego a 70 °C durante 2 h. La solución se concentró hasta remover el solvente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con 1M HCl, $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La solución resultante se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 554 mg del compuesto del título (52%) en forma de un residuo anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ

9,49 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 4,12 (s, 2H). LCMS (FA): *m/z*=187,2 (M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los correspondientes materiales de partida:

Reactivo de Grignard	**Producto Int N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-58**	LCMS (FA): *m/z* = 221,3 (M+H).

Ejemplo 37: 5-(3-Bromobencil)-2-furaldehído Int-59



Etapa 1: Metil 5-(3-bromobencil)-2-furoato.

Un tubo de reacción de microondas se cargó con metil 5-bromofuran-2-carboxilato (775 mg, 3,78 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (218 mg, 0,19 mmol). El recipiente se selló y se purgó con argón

durante 5 min y luego THF (10,0 mL) se añadió al recipiente de reacción. 0,5 M de 3-bromobencilzincbromuro en THF (8,32 mL, 4,16 mmol) luego se añadió a la solución y la reacción se calentó a 70 °C durante 1 día. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,60 g (54%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 - 7,36 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 2H), 7,10 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 6,11 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,88 (s, 3H).

Etapa 2: [5-(3-Bromobencil)-2-furil]metanol

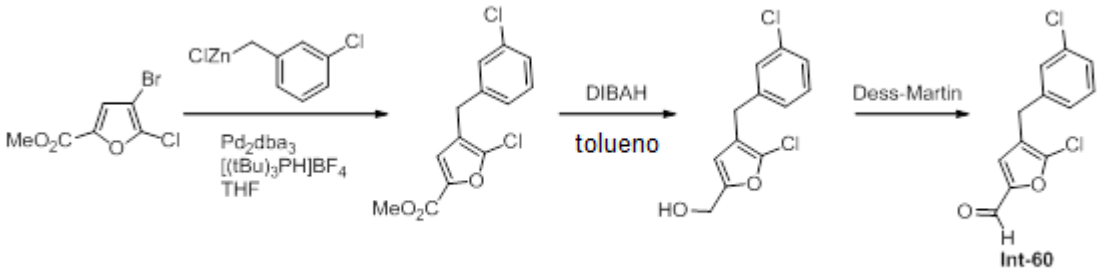
A un recipiente de base redonda se añadió metil 5-(3-bromobencil)-2-furoato (733 mg, 2,48 mmol) en THF (8,00 mL) y se enfrió a 0 °C. 1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en Et_2O (3,23 mL, 3,23 mmol) luego se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió 1 mL de agua lentamente para neutralizar la mezcla de reacción, luego se añadió Na_2SO_4 sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a

través de un taco de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y no se realizó ulterior purificación para dar 610 mg del compuesto crudo del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39 – 7,37 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 6,22 – 6,17 (m, 1H), 5,98 – 5,91 (m, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,94 (d, *J* = 13,7 Hz, 2H).

Etapa 3: 5-(3-Bromobencil)-2-furaldehído

A un recipiente de base redonda se añadió [5-(3-bromobencil)-2-furil]metanol crudo (609 mg, 2,28 mmol) disuelto en DCM (10,0 mL). Peryodinano de Dess-Martin (1,16 g, 2,74 mmol) se añadió y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción luego se neutralizó por adición de $Na_2S_2O_3$ saturado y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 167 mg (28%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,56 (s, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 2H), 7,23 – 7,14 (m, 3H), 6,22 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,03 (s, 2H).

Ejemplo 38: **5-Cloro-4-(3-clorobencil)-2-furaldehído Int-60**



Etapa 1: Metil 5-cloro-4-(3-clorobencil)-2-furoato.

A una solución de metil 4-bromo-5-cloro-2-furoato (1,20 g, 5,01 mmol) en THF (20,0 mL), se desgasificó con gas nitrógeno) se añadieron $Pd_2(dba)_3$ (184 mg, 0,20 mmol) y tri-*ter*-butilfosfonio tetrafluoroborato (116 mg, 0,40 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 10 min, 0,5 M de cloruro de 3-clorobencilzinc en THF (15,0 mL, 7,52 mmol) se añadió a la mezcla. Después de agitar a temperatura ambiente durante 4 h, la mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 628 mg (44%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-

d) δ 7,29 –7,21 (m, 2H), 7,20 – 7,16 (m, 1H), 7,11 –7,06 (m, 1H), 7,01 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,74 (s, 2H).

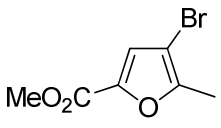
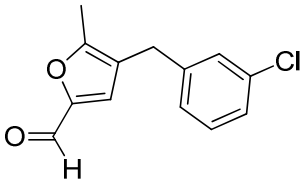
Etapa 2: [5–Cloro–4–(3–clorobencil)–2–furil]metanol.

A una solución de metil 5–cloro–4–(3–clorobencil)–2–furoato (700 mg, 2,46 mmol) en tolueno (10,0 mL) se añadió 1,0 M de DIBAL–H en tolueno (6,14 mL, 6,14 mmol) a –78 °C. Después de agitar a –78 °C durante 30 min, la mezcla de reacción se vertió en sal de Rochelle acuosa saturada a temperatura ambiente y EtOAc se añadió a la mezcla. La mezcla resultante se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 528,2 mg (84%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,12 – 7,07 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 4,52 (d, *J* = 0,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 1,93 – 1,81 (br s, 1H).

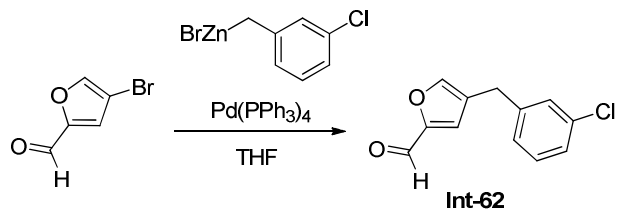
Etapa 3: 5–Cloro–4–(3–clorobencil)–2–furaldehído.

A una solución de [5–cloro–4–(3–clorobencil)–2–furil]metanol

(510 mg, 1,98 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió MnO_2 (2,59 g, 29,8 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante la noche, la mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 332 mg (66%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,51 (s, 1H), 7,32 –7,23 (m, 2H), 7,22 –7,16 (m, 1H), 7,13 –7,08 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,78 (s, 2H).

Material de partida	**Producto / Int N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-61**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,46 (s, 1H), 7,26 – 7,18 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,03 (dt, *J* = 7,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,36 (s, 3H).

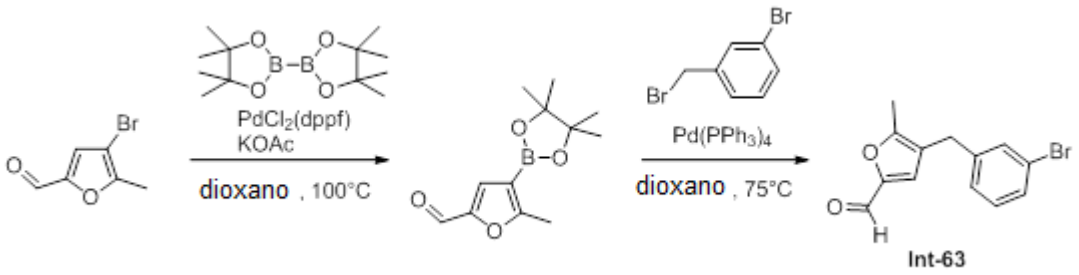
Ejemplo 39: **4-(3-Clorobencil)-2-furaldehído Int-62**



Etapa 1: 4-(3-Clorobencil)-2-furaldehído.

Un recipiente de microondas de 20 mL se cargó con 4-bromo-2-furaldehído (500 mg, 2,86 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (52,3 mg, 0,06 mmol) y tri-*ter*-butilfosfonio tetrafluoroborato (33,2 mg, 0,11 mmol). THF (2,0 mL) se añadió a la mezcla y el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por sellado con una tapa. Después de la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, 0,5 M de cloruro de 3-clorobencilzinc en THF (7,43 mL, 3,72 mmol) se añadió a la mezcla y luego la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4, la mezcla se filtró a través de un embudo de frita de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 135 mg (20 %) del compuesto del título.

Ejemplo 40: **4-(3-Bromobencil)-5-metil-2-furaldehído Int-63**



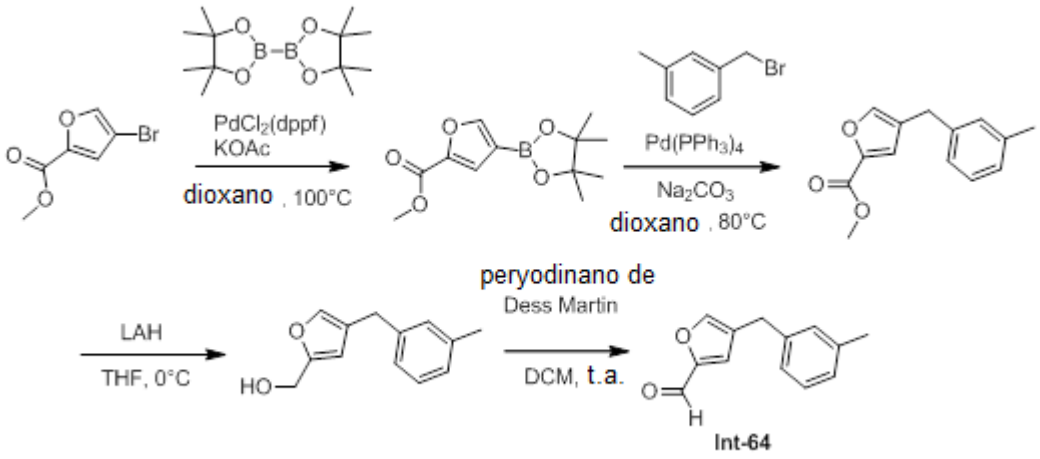
Etapa 1: 5-Metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furaldehído.

A una solución de 4-bromo-5-metil-2-furaldehído (880 mg, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano (15,0 mL) se añadieron bis(pinacolato)diboro (1,54 g, 6,05 mmol), acetato de potasio (1,37 g, 13,9 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (192 mg, 0,23 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 100 °C durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y luego se añadió carbón activado a la mezcla y se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,94 g del compuesto crudo del título. LCMS (FA): *m/z* = 237,2 (M+H).

Etapa 2: 4-(3-Bromobencil)-5-metil-2-furaldehído.

A una solución de 5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furaldehído crudo (1,09 g, 4,66 mmol) en 1,4-dioxano (40,0 mL) y agua (10,0 mL) se añadieron bromuro de 3-bromobencilo (1,28 g, 5,12 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (538 mg, 0,47 mmol) y Na_2CO_3 (1,48 g, 13,9 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar a 75 °C durante la noche, la mezcla de reacción se vertió en agua a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0% – 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 291 mg (22%) del producto del título en forma de un aceite marrón. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,46 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,29 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 1H), 7,13 – 7,04 (m, 1H), 6,98 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,37 (s, 3H).

Ejemplo 41: **4-(3-Metilbencil)-2-furaldehído Int-64**



Etapa 1: Metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furoato.

Metil 4-bromofuran-2-carboxilato (1,00 g, 4,88 mmol), bis(pinacolato)diboro (1,61 g, 6,3 mmol) y acetato de potasio (1,44 g, 14,6 mmol) se pesaron en un vial de microondas y 1,4-dioxano (15,0 mL) se añadió al vial. La mezcla se purgó con argón y a esta suspensión se añadió dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (201 mg, 0,24 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante la noche en un baño de aceite. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de alúmina básica ISCO

(0% – 10% MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 253,1 (M+H).

Etapa 2: Metil 4-(3-metilbencil)-2-furoato.

1-Bromometil-3-metilbenceno (110 mg, 0,60 mmol) y metil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-furoato (600 mg, 2,38 mmol) se pesaron en un vial de microondas con una barra de agitación. 1,4-Dioxano (5,0 mL) y agua (1,30 mL, 72,2 mmol) se añadieron seguido por Na_2CO_3 (189 mg, 1,78 mmol). La mezcla se purgó con argón y $Pd(PPh_3)_4$ (68,8 mg, 0,06 mmol) se añadió. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta 80 °C y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 130 mg (95%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 231,0 (M+H).

Etapa 3: [4-(3-Metilbencil)-2-furil]metanol.

A un recipiente de base redonda se añadió metil 4-(3-metilbencil)-2-furoato (283 mg, 1,23 mmol) en THF (4,0 mL) y

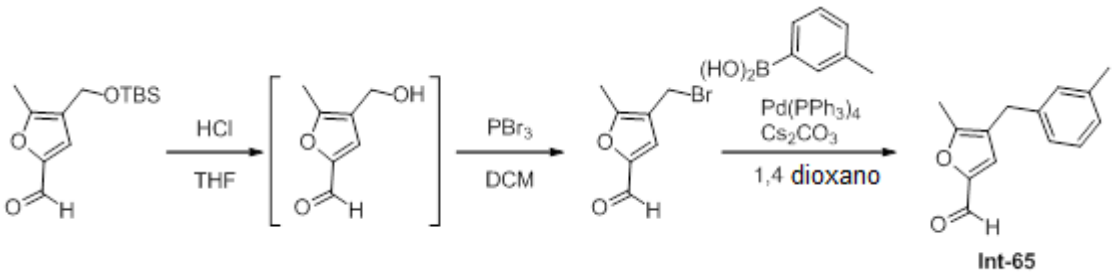
se enfrió a 0 °C. 1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en Et_2O (1,60 mL, 1,60 mmol) luego se añadió lentamente y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se añadió 1 mL de agua lentamente para neutralizar la mezcla de reacción, luego se añadió Na_2SO_4 sólido. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se concentró hasta sequedad y no se realizó ulterior purificación para dar 230 mg (93%) del compuesto crudo del título. LCMS (FA): *m/z* = 203,5 (M+H).

Etapa 4: 4-(3-Metilbencil)-2-furaldehído.

A un recipiente de base redonda de 1 boca se añadió [4-(3-metilbencil)-2-furil]metanol crudo (230 mg, 1,14 mmol) disuelto en DCM (5,0 mL). Peryodinano de Dess-Martin (579 mg, 1,37 mmol) luego se añadió y la mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $Na_2S_2O_3$ saturado y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con $NaHCO_3$ saturado, agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 129 mg (57%) del compuesto del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,58 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,10 – 7,04 (m, 2H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 42: **5-Metil-4-(3-metilbencil)-2-furaldehído Int-65**



Etapa 1: 4-(Bromometil)-5-metil-2-furaldehído.

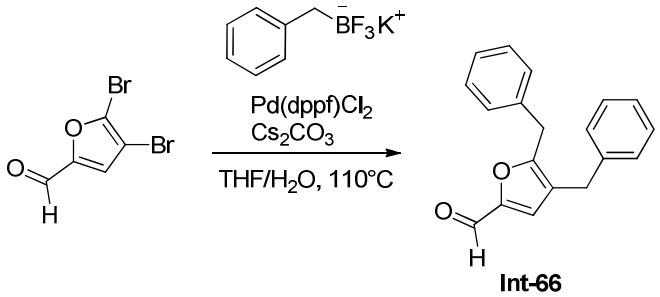
A un recipiente de base redonda se añadió 4-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-2-furaldehído (0,56 g, 2,2 mmol), THF (3 mL) y 4 M HCl en 1,4-dioxano (2 mL). La mezcla de reacción resultante se agitó a temperatura ambiente 2 h. La mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadió DCM (5 mL) y PBr_3 (0,29 mL, 3,08 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó por adición de agua y la mezcla resultante se extrajo con DCM. Después de concentrar al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,19 g (42%) del compuesto

del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,42 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 2: 5-Metil-4-(3-metilbencil)-2-furaldehído.

4-(Bromometil)-5-metil-2-furaldehído (0,52 g, 2,6 mmol) y ácido m-tolilborónico (696 mg, 5,12 mmol) se pesaron en un vial de microondas con barra de agitación. 1,4-Dioxano (12,0 mL) y agua (2,00 mL) se añadieron al recipiente de reacción. Luego se añadieron Cs_2CO_3 (2,92g, 8,96 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (444 mg, 0,38 mmol) y la mezcla de reacción se calentó luego hasta 130 °C en microondas durante 25 min. La mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 268 mg (49%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =215,2 (M+H).

Ejemplo 43: **4,5-Dibencil-2-furaldehído Int-66**

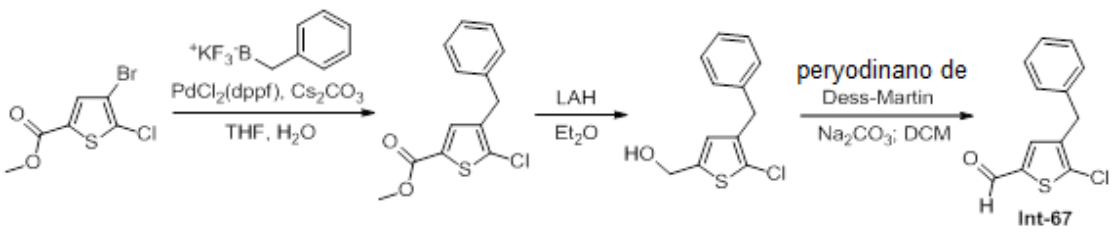


Int-66

Etapa 1: 4,5-Dibencil-2-furaldehído

Un recipiente de reacción sellable se cargó con 4,5-dibromo-2-furaldehído (1,00 g, 3,94 mmol), sal potásica de benciltrifluoroborato (1,95 g, 9,85 mmol), Cs_2CO_3 (3,89 g, 11,9 mmol), dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (648 mg, 0,79 mmol). Los contenidos se disolvieron en THF (48 mL) y agua (4,7 mL, 260 mmol) y una barra de agitación se añadió. El recipiente se selló y la solución resultante se agitó a 80 °C durante la noche y luego la reacción se agitó durante 8 h a 110 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (100 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 141 mg (13%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 277,5 (M+H).

Ejemplo 44: **4-Bencil-5-clorotiofen-2-carbaldehído. Int-67**



Etapa 1: Metil 4-bencil-5-clorotiofen-2-carboxilato.

Un vial de microondas se cargó con una barra de agitación, metil 4-bromo-5-clorotiofen-2-carboxilato (0,10 g, 0,39 mmol), sal potásica de benciltrifluoroborato (94,0 mg, 0,47 mmol), Cs_2CO_3 (0,39 g, 1,18 mmol) y dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (64,4 mg, 78,3 umol). La mezcla se selló bajo una atmósfera de argón. THF (4,7 mL) y agua (0,47 mL, 26 mmol) luego se añadieron y la solución resultante se agitó a 75 °C durante 16 h. La reacción se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 5% EtOAC/hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 74 mg). LCMS (FA): *m/z* = 267,0 (M+1)

Etapa 2: (4-Bencil-5-cloro-2-tienil)metanol.

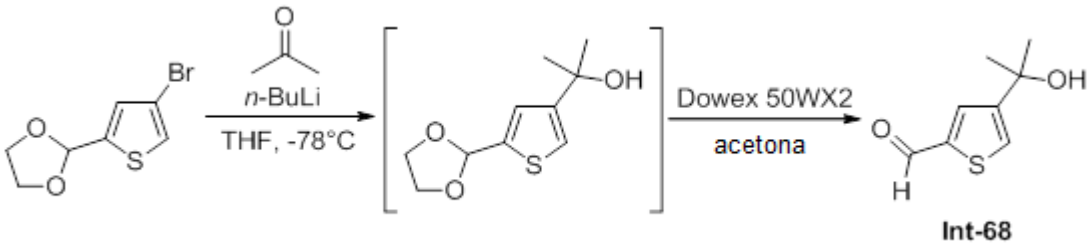
1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en THF (0,55 mL, 0,55 mmol) se añadió a una solución enfriada en baño de hielo de metil 4-bencil-5-clorotiofen-2-carboxilato (0,10 g, 0,37 mmol) en Et_2O (3,5 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 45 min. La reacción se neutralizó con agua (~1 mL) a 0 °C. Na_2SO_4 dodecahidrato (~2g) se añadió junto con ~15 mL

de EtOAc y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 20% EtOAc/hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 80 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 – 7,26 (m, 2H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 6,60 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,82 (s, 1H).

Etapa 3: 4-Bencil-5-clorotiofen-2-carbaldehído.

(4-Bencil-5-cloro-2-tienil)metanol (0,21 g, 0,88 mmol) se disolvió en DCM (15,3 mL), luego Peryodinano de Dess-Martin (0,45 g, 1,1 mmol) se añadió a esta solución. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se concentró y el material crudo se purificó rn cromatografía en columna ISCO (0% – 10% EtOAC/hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 190 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 7,38 – 7,30 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,23 – 7,17 (m, 2H), 3,96 (s, 2H).

Ejemplo 45: **4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiofen-2-carbaldehído. Int-68**



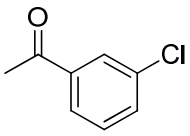
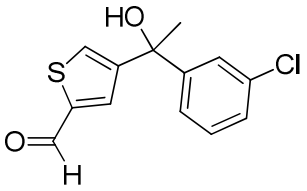
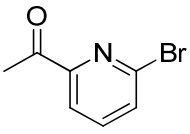
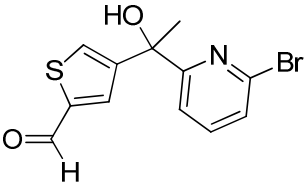
Int-68

Etapa 1: 4-(2-Hidroxipropan-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

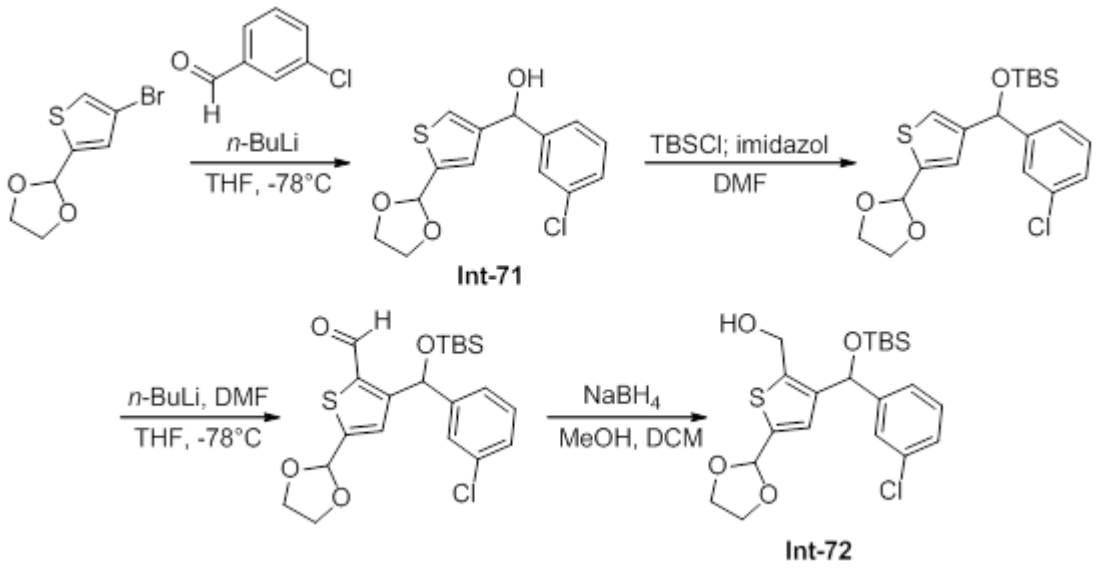
A un recipiente de base redonda se añadió THF (50 mL) y 2,5 M *n*-BuLi en hexano (3,1 mL, 7,66 mmol) a -78 °C. 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,50 g, 6,38 mmol) en 5 mL THF se añadió y la mezcla se agitó durante 30 segundos. A la mezcla se añadió acetona (2,00 mL, 27,2 mmol) y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado se añadió y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (x2) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron bajo $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo se añadió 40 ml de acetona y 3g de resina de intercambio iónico Dowex 50WX2-200 y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,76g (70%) del compuesto del

título. LCMS (FA): *m/z* = 171,1 (M+1).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon usando métodos similares a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados.

Cetona de partida	**Producto / Int N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-69**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,80 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,62 (dt, *J* = 2,7, 1,5 Hz, 2H), 7,47 – 7,44 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 3H), 2,68 – 2,30 (br s, 1H), 1,94 (s, 3H),^{1}H RMN
	 **Int-70**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 7,8, 0,7 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 7,7, 0,7 Hz, 1H), 2,05 – 1,95 (br s, 1H), 1,92 (s, 3H),^{1}H RMN

Ejemplo 46: **rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol Int-71 y rac-{3-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metanol Int-72**



Etapa 1: rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol.

A una solución enfriada a −78 °C de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (4,08 mL, 10,2 mmol) en THF (40 mL) se añadió una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,00 g, 8,50 mmol) en THF (4 mL) gota a gota. Inmediatamente después de la adición completa, el 3-clorobenzaldehído (0,97 mL, 8,50 mmol) se añadió gota a gota (~2 min) como una solución en THF (4 mL). La mezcla resultante se dejó agitar 30 min a −78 °C. La reacción se neutralizó con agua antes de calentar todo

hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 30% de EtOAc en hexanos para dar 1,7 g (67%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,42 (s, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 4H), 7,21 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,21 – 3,94 (m, 4H).

Etapa 2: rac-*ter*-Butil{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano.

A una solución de (3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (3,02 g, 10,2 mmol) en DMF (106 mL) se añadió TBSCl (4,60 g, 30,5 mmol) y 1H-imidazol (2,08 g, 30,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 4,15 g (99%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. LCMS (FA): *m/z* = 411,4 (M+1).

Etapa 3: rac-3-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

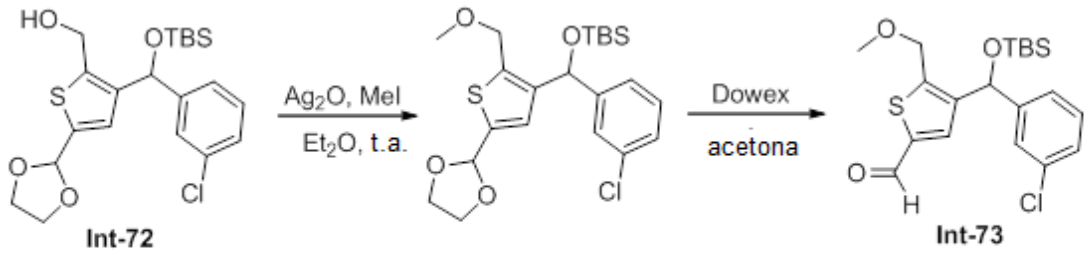
A una solución enfriada a -78 °C de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,46 mL, 1,14 mmol) y THF (3,00 mL) wcomo una solución de *ter*-butil{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano (234 mg, 0,57 mmol) en THF (2,0 mL). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. Una solución de DMF (88,2 uL, 1,14 mmol) en THF (1,0 mL) se añadió gota a gota y luego se agitó for an additional 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% - 10% de EtOAc en hexanos para dar 141 mg (56%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 - 7,39 (m, 3H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,09 - 3,92 (m, 4H), 0,90 (s, 9H), 0,08 - -0,04 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 439,5 (M+1).

Etapa 4: rac-{3-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metanol.

A una solución enfriada a 0 °C de 3-[{[*ter*-

butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído (141 mg, 0,32 mmol) en MeOH (1,5 mL) y DCM (1,5 mL) se añadió $NaBH_4$ (18,2 mg, 0,48 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró para remover el solvente. El residuo resultante se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% - 25% de EtOAc en hexanos para dar 100 mg (71%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 441,5 (M+1).

Ejemplo 47: **rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(metoximetil)tiofen-2-carbaldehído Int-73**



Etapa 1: rac-*ter*-Butil{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(metoximetil)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano

A una solución de **Int-72** (480 mg, 1,09 mmol) en Et_2O (10 mL)

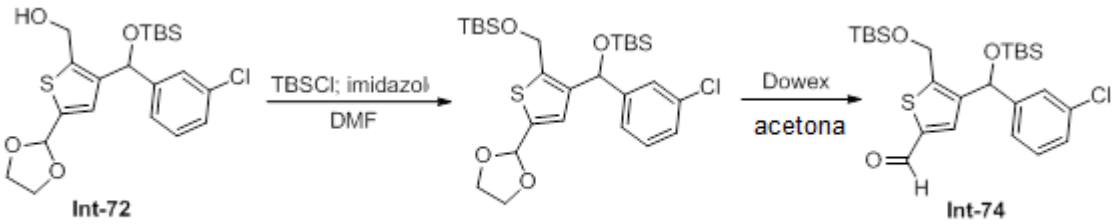
se añadió Ag_2O (630 mg, 2,72 mmol) y MeI (2,71 mL, 43,5 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 días y luego se filtró sobre un taco de Celite. El filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 371 mg (75%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 – 7,32 (m, 4H), 7,16 – 6,91 (m, 1H), 6,41 – 6,12 (m, 1H), 6,04 – 5,99 (m, 1H), 4,74 – 4,51 (m, 2H), 4,17 – 3,92 (m, 4H), 3,40 – 3,35 (m, 3H), 0,94 (s, 9H), 0,12 – –0,03 (m, 6H); LCMS (FA) M+1 455,5

Etapa 2: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(metoximetil)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de *ter*-butil{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-(metoximetil)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano (371 mg, 0,82 mmol) en acetona (10,8 mL) se añadió 380 mg de DOWEX 50WX2-200 (H). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 283 mg (84%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,41 –

9,84 (m, 1H), 8,02 – 7,22 (m, 5H), 6,61 – 6,03 (m, 1H), 4,82 – 4,61 (m, 2H), 3,40 – 3,28 (m, 3H), 0,95 – 0,83 (m, 9H), 0,09 – −0,04 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 411,4 (M+1).

Ejemplo 48: **rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-2-carbaldehído Int-74**



Etapa 1: rac-*ter*-Butil({3-[{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metoxi)dimetilsilano

A una solución de **Int-72** (648 mg, 1,47 mmol) en DMF (15 mL) se añadió TBSCl (664 mg, 4,41 mmol) y 1H-imidazol (300 mg, 4,41 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se lavó con LiCl acuoso al 10%, se filtró y se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 5% de EtOAc

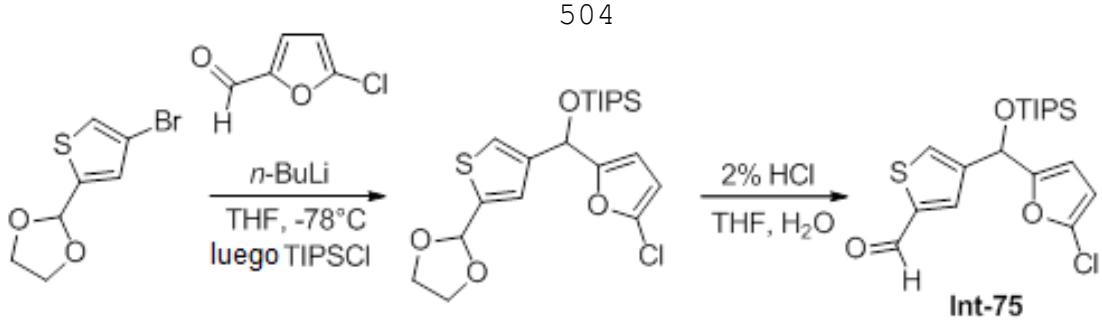
en hexanos para dar 373 mg (46%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 555,6 (M+1).

Etapa 2: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de *ter*-butil({3-[{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil}metoxi)dimetilsilano (373 mg, 0,67 mmol) en acetona (8,9 mL) se añadió 380 mg de DOWEX 50WX2-200 (H). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se filtró. El filtrado se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% - 10% de EtOAc en hexanos para dar 289 mg (84%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,40 - 7,24 (m, 4H), 5,98 (s, 1H), 4,86 (s, 2H), 0,83 (d, J = 0,9 Hz, 16H), 0,04 - -0,02 (m, 6H), -0,03 - -0,11 (m, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 511,6 (M+1).

Ejemplo 49: **rac-4-{(5-Cloro-2-furil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído.**

Int-75



Etapa 1: rac-{(5-Cloro-2-furil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metoxi}(triisopropil)silano.

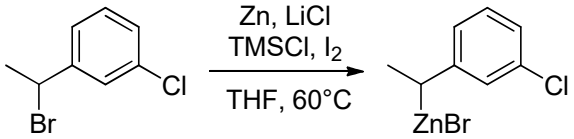
2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,68 mL, 6,69 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa en THF (40 mL) a -78 °C. 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,05 g, 4,46 mmol) se añadió a la solución a -78 °C y luego 5-cloro-2-furaldehído (582 mg, 4,46 mmol) se añadió a la solución a la vez a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. A la mezcla de TIPSCl (1,72 g, 8,92 mmol) se añadió a esta solución y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente seguido por reflujo durante 4 h. La solución se vertió en 60 ml de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,51g (76%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,31 (s, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,12 (d, 1H), 6,07 (s, 1H), 6,06 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,83

(s, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 2H), 4,07 – 3,98 (m, 2H), 1,07 (s, 21H).

Etapa 2: rac-4-{(5-Cloro-2-furil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de {(5-cloro-2-furil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metoxi}(triisopropil)silano (1,96 g, 4,43 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió agua (1,00 mL, 55,5 mmol) seguido por 20 ml 2% HCl en THF solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 15 min a la misma temperatura. La solución se vertió en una solución de 30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y 30 ml de solución acuosa. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,18g (67%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,80 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 7,65 – 7,62 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 6,00 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 1,03 – 0,89 (m, 21H).

Ejemplo 50: **rac-Bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinc. Int-76**



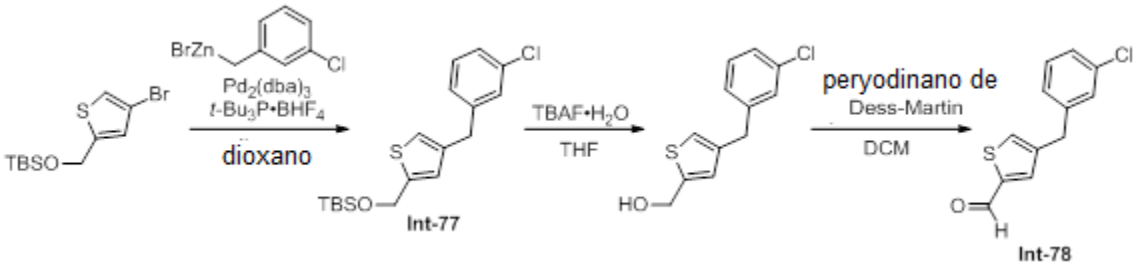
Int-76

Etapa 1: rac-Bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinc.

Cloruro de litio (0,39 g, 9,11 mmol) se añadió a un recipiente de base redonda de 2 bocas de 50 mL secado en horno de bajo una atmósfera de argón. El recipiente se evacuó a alto vacío y se calentó con un cañón de calor durante 10 min y se rellenaron con argón después de enfriar hasta temperatura ambiente. Zinc en polvo (0,596 g, 9,11 mmol) se añadió. El recipiente se calentó con un cañón de calor a alto vacío durante 10 min y se rellenó con argón después de enfriar hasta temperatura ambiente. THF (4,6 mL) se añadió seguido por 1,2-dibromoetano (20 uL, 0,2 mmol). La reacción se calentó a 60 °C durante 20 min. TMSCl (5,78 uL, 45,6 umol) y yodo (5,78 mg, 22,8 umol) en THF (0,5 mL) se añadieron al recipiente por medio de una jeringa y la reacción se calentó durante 20 min a 60 °C. 1-(1-Bromoetil)-3-clorobenceno (1,00 g, 4,56 mmol) se añadió y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. TLC mostró que no quedaba material restante y una nueva mancha menos polar. Se añadieron 5 mL más de THF.

Esta solución de Int-76 se usó en la siguiente reacción sin ulterior purificación.

Ejemplo 51: **_ter_-Butil{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]metoxi}dimetilsilano Int-77 y 4-(3-clorobencil)tiofen-2-carbaldehído Int-78**



Etapa 1: _ter_-Butil{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]metoxi}dimetilsilano.

Un recipiente de microondas de 20 mL se cargó con ((4-bromotiofen-2-il)metoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (425 mg, 1,38 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (25,3 mg, 0,03 mmol) y tri-*ter*-butilfosfonio tetrafluoroborato (16,1 mg, 0,06 mmol). A la mezcla se añadió THF (18,2 mL) y el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por sellado con una tapa. Después de la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, 0,5 M de cloruro de 3-clorobencilzinc en THF solución (3,18 mL, 1,59 mmol) se añadió a la mezcla. La reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura

ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se filtró a través de un taco de celite y el filtrado se lavó con agua seguido por salmuera. La capa de EtOAc se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 475 mg (92%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,35 – 7,17 (m, 4H), 7,12 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,77 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

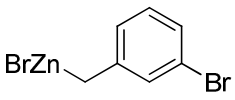
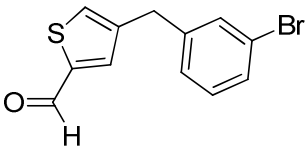
Etapa 2: [4-(3-Clorobencil)-2-tienil]metanol.

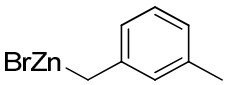
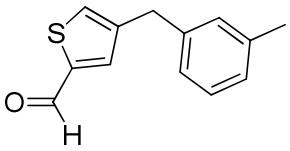
A una solución de *ter*-butil{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]metoxi}dimetilsilano (1,68 g, 4,76 mmol) en THF (15,0 mL) se añadió TBAF hidrato (1,87 g, 7,14 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,82 g (72%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,14 – 7,06 (m, 3H), 7,02 – 6,94 (m, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,79 (s, 2H).

Etapa 3: 4-(3-Clorobencil)tiofen-2-carbaldehído.

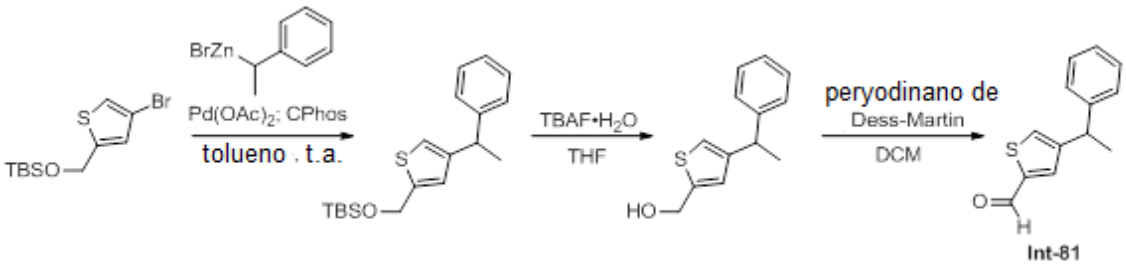
A una solución de [4-(3-clorobencil)-2-tienil]metanol (0,82 g, 3,4 mmol) en DCM (30,0 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1,53 g, 3,61 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,80g (98%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) d 9,82 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 7,09 (dt, *J* = 7,2, 1,6 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados. Las siguientes condiciones alternativas se pueden emplear en las etapas de reacción descritas. Etapa 1: $Pd(PPh_3)_4$, THF a 70 °C en vez de $Pd_2(dba)_3$ con tetrafluoroborato de tri-ter-butilfosfonio, THF a 50 °C.

Etapa 1 reactivo de zinc	Condición de Etapa 1	Producto / Int N.°	Datos de caracterización
	**$Pd(PPh_3)_4$ THF; 70 °C**	 **Int-79**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H). LCMS (FA): *m/z* = 282,9 (M+1).

	**$Pd(PPh_3)_4$ THF; 70 °C**	 **Int-80**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,03 – 6,97 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 2,33 (s, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 217,1 (M+1).

Ejemplo 52: rac-4-(1-Feniletil)tiofen-2-carbaldehído. Int-81



Etapa 1: rac-*ter*-Butil(dimetil){[4-(1-feniletil)-2-tienil]metoxi}silano.

((4-Bromotiofen-2-il)metoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (135 mg, 0,439 mmol), $Pd(OAc)_2$ (7,1 mg, 0,032 mmol) y 2-

diciclohexilfosfino-2',6'-bis(*N*,*N*-dimetilamino)bifenilo (21,2 mg, 48,6 umol) se añadieron a un vial de reacción de microondas. El vial se purgó con argón y tolueno (1,00 mL) se añadió. A la solución roja oscura a temperatura ambiente se añadió 0,5 M de alfa-metilbromuro de bencilzinc en THF (1,32 mL, 0,66 mmol) gota a gota durante 30 min y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con 0,5 M HCl y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (2% de EtOAc isocrático en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro claro (rendimiento = 134 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,32 – 7,26 (m, 2H), 7,22 – 7,18 (m, 3H), 6,86 – 6,84 (m, 1H), 6,69 – 6,66 (m, 1H), 4,78 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: rac-[4-(1-Feniletil)-2-tienil]metanol.

ter-Butil(dimetil){[4-(1-feniletil)-2-tienil]metoxi}silano (134 mg, 0,40 mmol), THF (4,0 mL) y TBAF hidrato (225 mg, 0,81 mmol) se combinaron en un recipiente de base redonda de 100 mL y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se

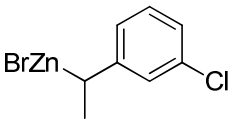
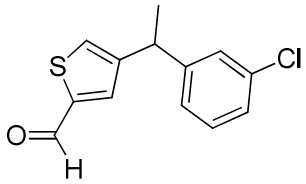
concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en hexanos isocráticos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (rendimiento = 90 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 3H), 6,92 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,61 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 3: rac-4-(1-Feniletil)tiofen-2-carbaldehído.

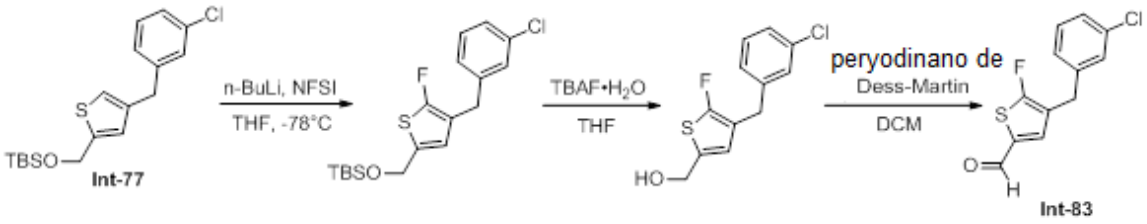
A una solución de [4-(1-feniletil)-2-tienil]metanol (132 mg, 0,61 mmol) en DCM (12 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (385 mg, 0,91 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 98 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,83 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,25 – 7,16 (m, 3H), 4,17 (q, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,66 (d,

J = 7,2 Hz, 3H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 1 reactivo de zinc	**Producto / Int N.°**	**Datos de caracterización**
 **Int-40**	 **Int-82**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,29 – 7,19 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,10 – 7,05 (m, 1H), 4,15 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Ejemplo 53: **4-(3-Clorobencil)-5-fluorotiofen-2-carbaldehído Int-83**



Etapa 1: *ter*-Butil{[4-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-tienil]metoxi}dimetilsilano.

ter-Butil{[4-(3-clorobencil)-2-tienil]metoxi}dimetilsilano (Int-77, 380 mg, 1,08 mmol) en un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se disolvió en THF (20,0 mL) bajo atmósfera de argón y la solución se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,65 mL, 1,62 mmol) y la solución anaranjada clara se agitó durante 30min a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota una solución de *N*-fluoro-*N*-(fenilsulfonil)benzenesulfonamida (509 mg, 1,62 mmol) en THF (4,0 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 30min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con hexano (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0,5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 283mg (67%) del compuesto del título

en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,33 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,68 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 3,81 (s, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: [4-(3-Clorobencil)-5-fluoro-2-tienil]metanol.

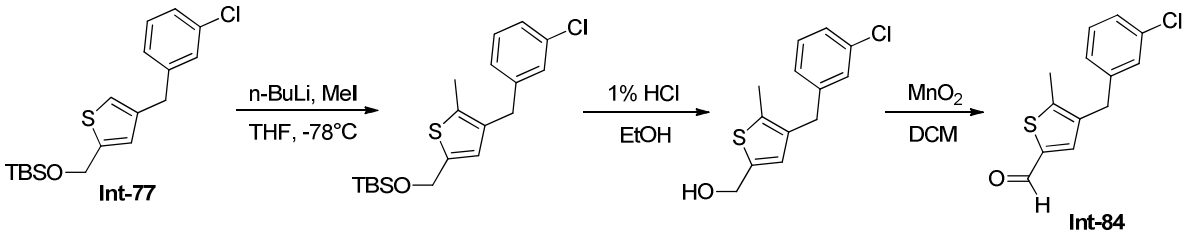
ter-Butil{[4-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-tienil]metoxi}dimetilsilano (283 mg, 0,76 mmol) en THF (10,0 mL, 123 mmol) se añadió una solución de TBAF hidrato (320 mg, 1,14 mmol) en THF (2,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa (FA, 45% al 80% de CH_3CN en agua, UV: 232). Las fracciones de producto se combinaron y se concentraron al vacío para remover el solvente orgánico. La capa acuosa residual se añadió a 20 mL de $NaHCO_3$ saturado y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 185mg (95%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 – 7,30 (m, 1H),

7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,46 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 2H), 3,80 (s, 2H).

Etapa 3: 4-(3-Clorobencil)-5-fluorotiofen-2-carbaldehído.

A una solución de [4-(3-clorobencil)-5-fluoro-2-tienil]metanol (180 mg, 0,70 mmol) en DCM (10,0 mL, 156 mmol) se añadió peryodinano de Dess-Martin (446 mg, 1,05 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (60 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (5% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 125mg (70%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,76 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H).

Ejemplo 54: **4-(3-Clorobencil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído. Int-84**



Etapa 1: *ter*-Butil{[4-(3-clorobencil)-5-metil-2-tienil]metoxi}dimetilsilano.

Int-77 (0,67 g, 1,90 mmol) se disolvió en THF (10,0 mL) y luego se enfrió a −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (6,08 mL, 15,2 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa a esta solución a −78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (1,18 mL, 19,0 mmol) y la reacción se agitó a −78 °C durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de 30 ml de agua a −78 °C y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La mezcla resultante se extrajo con DCM (30 ml x2). Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 574 mg (82%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,12 - 7,08 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 6,94 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,45 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,26 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), −0,00 (s, 6H).

Etapa 2: [4-(3-Clorobencil)-5-metil-2-tienil]metanol.

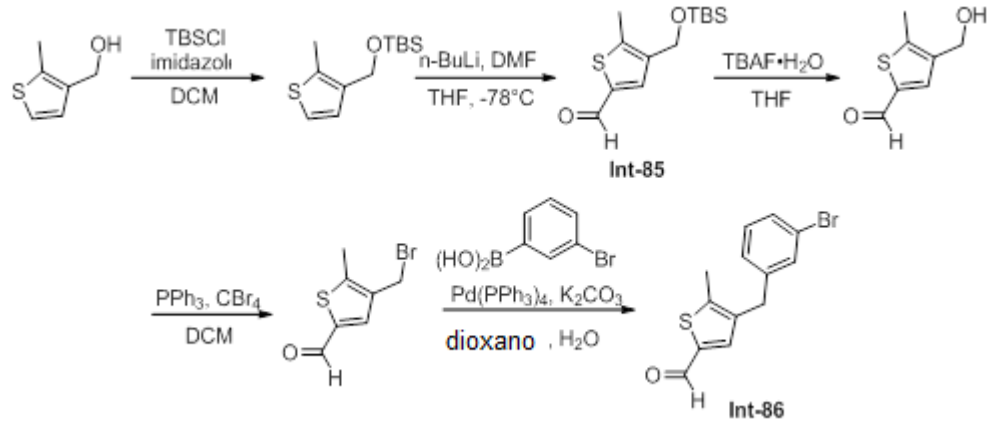
ter-Butil{[4-(3-clorobencil)-5-metil-2-tienil]metoxi}dimetilsilano (0,62 g, 1,69 mmol) se disolvió en 20 ml 1% HCl en solución de EtOH y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se vertió en 30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y la mezcla se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 332,5 mg (78%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,26 – 7,17 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,05 (dd, *J* = 7,1, 1,7 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,71 (s, 2H), 3,82 (s, 2H), 2,39 (s, 3H).

Etapa 3: 4-(3-Clorobencil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

A una solución de [4-(3-clorobencil)-5-metil-2-tienil]metanol (324,2 mg, 1,28 mmol) en DCM (40,0 mL) se añadió MnO_2 (1,67 g, 19,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío para dar 289,2 mg (90%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-

d) δ 9,76 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 7,14 (s, 1H), 7,11 – 7,00 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,48 (s, 3H).

Ejemplo 55: **4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-85 y 4-(3-bromobencil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-86**



Etapa 1: *ter*-Butil(dimetil)[(2-metil-3-tienil)metoxi]silano.

A una solución de (2-metil-3-tienil)metanol (2,6 g, 20,0 mmol) en DCM (64,2 mL) se añadió 1H-imidazol (2,07 g, 30,4 mmol) seguido por TBSCl (3,21 g, 21,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 6 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y luego mixture se extrajo con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 25% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 4,44 g (90%)

del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,00 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,40 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

ter-Butil(dimetil)[(2-metil-3-tienil)metoxi]silano (1,0 g, 4,10 mmol) se pesó en un recipiente de base redonda de 250 mL de 2 bocas y el recipiente de reacción se purgó con argón. El contenido se disolvió en THF (20,0 mL) y la solución se enfrió a -78 °C. A ello solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,73 mL, 4,33 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. Luego DMF (0,48 mL, 6,19 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (80 mL) y se extrajo con EtOAc (80 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 888 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,79 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,62 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,55 (s, 2H),

0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 3: 4-(Hidroximetil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

A una solución de 4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído (850,0 mg, 3,143 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió TBAF monohidrato (966 mg, 3,46 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 395mg (81%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. LCMS (FA): *m/z* = 156,9 (M+H).

Etapa 4: 4-(Bromometil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

4-(hidroximetil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído (316 mg, 2,02 mmol) en DCM (31,6 mL) se añadió PPh_3 (689,8 mg, 2,63 mmol) seguido por CBr_4 (805 mg, 2,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en

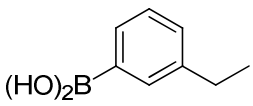
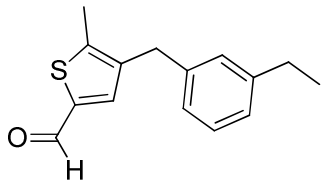
columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 365mg (82%) del compuesto del título en forma de sólido amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,79 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 2,54 (s, 3H).

Etapa 5: 4-(3-Bromobencil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

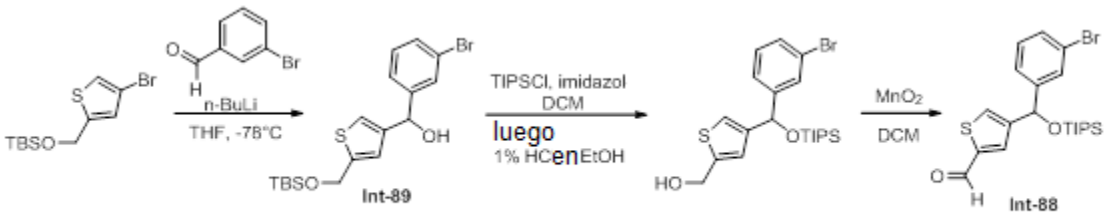
Un vial de reacción de microondas se cargó con 4-(bromometil)-5-metiltiofen-2-carbaldehído (95,0 mg, 0,43 mmol), ácido 3-bromofenilborónico (87,1 mg, 0,43 mmol), K_2CO_3 (0,18 g, 1,30 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (25,0 mg, 0,02 mmol). Los contenidos se disolvieron en 1,4-dioxano (2,0 mL) seguido por adición de agua (0,5 mL) y te vial se selló con tapa bajo atmósfera de argón. La reacción se calentó a 80 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se transfirió en un embudo de separación con EtOAc y agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 92mg del compuesto del título en forma de light aceite amarillo. LCMS (FA): *m/z* = 296,9 (M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un

modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 5 ácido borónico	Nombre del compuesto / Int N.º	Datos de caracterización
	 **Int-87**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 - 6,92 (m, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,62 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,47 (s, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 245,1 (M+1).

Ejemplo 56: rac-4-{(3-Bromofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído Int-88



Etapa 1: rac-(3-Bromofenil)[5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanol. Int-89

2,50 M de *n*-BuLi en hexano (5,99 mL, 15,0 mmol) se disolvió en THF (75,0 mL) a -78 °C, luego ((4-bromotiofen-2-il)metoxi)(ter-butil)dimetilsilano (3,83 g, 12,5 mmol) se añadió a esta solución a -78 °C y la mezcla se agitó durante 2 min. 3-Bromobenzaldehído (2,42 g, 13,1 mmol) se añadió a la solución a -78 °C y la reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. La solución se vertió en 100 ml de 5g de ácido acético en agua solución y la mezcla resultante se extrajo con DCM (70 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 4,05g (79%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,47 (s,, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,3, 1H), 7,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 - 6,98 (s, 1H), 6,69 (s,, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 0,83 (s,, 9H), 0,01 (s, 6H).

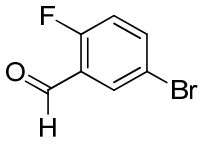
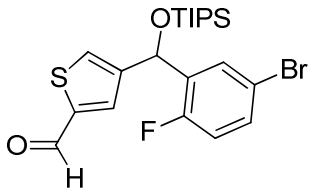
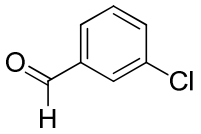
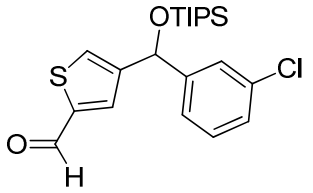
Etapa 2: rac-(4-{(3-Bromofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)metanol.

rac-(3-Bromofenil)[5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanol (1,32 g, 3,19 mmol) y 1H-imidazol (3,26 g, 47,9 mmol) se disolvió en DCM (20,0 mL), luego TIPSCl (6,16 g, 31,9 mmol) se añadió a esta solución a temperatura ambiente. El solvente se removió por evaporación. La mezcla de reacción pura se calentó a 80 °C durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de 30 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (10 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 8% de EtOAc en hexanos como eluyente) proporcionan el intermediario disililado. La mezcla se disolvió en 30 mL de 1% HCl en solución de EtOH y la mezcla resultante se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (30 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,50g (34%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 455,0 (M+1).

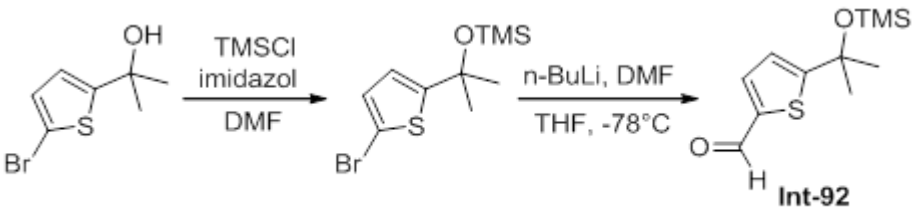
Etapa 3: rac-4-{(3-Bromofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído.

rac-(4-{(3-Bromofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)metanol (0,50 g, 1,10 mmol) se disolvió en DCM (30,0 mL), luego MnO_2 (1,43 g, 16,5 mmol) se añadió a esta solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de celite y se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 201,3 mg (40%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,85 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,66 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 1,19 - 0,95 (m, 21H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 1 aldehído	**Nombre del compuesto / N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-90**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,84 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 6,3, 2,5 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,34 (ddd, *J* = 8,6, 4,6, 2,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,87 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 1,22 – 1,07 (m, 3H), 1,04 – 0,95 (m, 18H),^{1}H RMN
	 **Int-91**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,23 (ddt, *J* = 6,6, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 1,16 – 1,05 (m, 3H), 1,04 – 0,96 (m, 18H),^{1}H RMN

Ejemplo 57: **5-{2-[(Trimetilsilil)oxi]propan-2-il}tiofen-2-carbaldehído. Int-92**



Etapa 1: {[2-(5-Bromo-2-tienil)propan-2-il]oxi}(trimetil)silano.

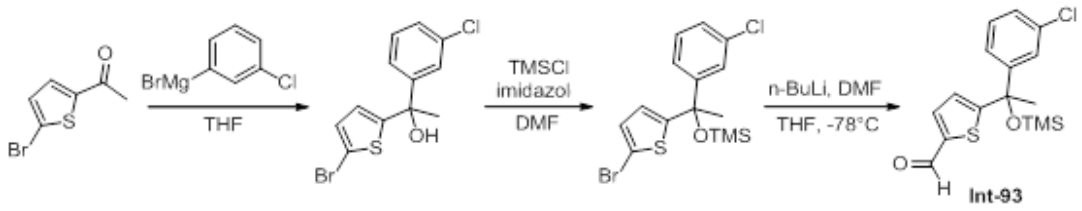
A una solución de 2-(5-bromo-2-tienil)propan-2-ol (821 mg, 3,71 mmol) en DMF (14,0 mL) se añadió 1H-imidazol (758 mg, 11,1 mmol) y TMSCl (0,71 mL, 5,57 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción luego se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 835 mg (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,61 (s, 6H), 0,11 (s, 9H).

Etapa 2: 5-{2-[(Trimetilsilil)oxi]propan-2-il}tiofen-2-

carbaldehído.

En un recipiente de base redonda enfriado a −78 °C se añadió 2,50 M de *n*–BuLi en hexano (1,25 mL, 3,13 mmol). A la solución de *n*–BuLi se añadió rápidamente gota a gota una solución de {[2–(5–bromo–2–tienil)propan–2–il]oxi}(trimetil)silano (835 mg, 2,85 mmol) en THF (9,0 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min a −78 °C. A la mezcla se añadió rápidamente gota a gota una solución de DMF (0,33 mL, 4,27 mmol) en THF (2,0 mL) y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 494 mg (72%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 9,84 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 1,66 (s, 6H), 0,14 (s, 9H).

Ejemplo 58: **rac-5-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}tiofen-2-carbaldehído Int-93**



Etapa 1: rac-1-(5-Bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etanol.

En un recipiente de base redonda se añadió 2-bromo-5-acetiltiofeno (1,00 g, 4,88 mmol) disuelto en THF (10,0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y una solución 0,5 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (19,5 mL, 9,75 mmol) se añadió gota a gota durante 30 min. La mezcla se agitó luego a 0 °C durante 1 hora, se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,20 g (78%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 1H), 7,28 – 7,26 (m, 2H), 6,88 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,65 (d,

J = 3,8 Hz, 1H), 2,36 (s, 1H), 1,96 (s, 3H).

Etapa 2: rac-[1-(5-Bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etoxi](trimetil)silano.

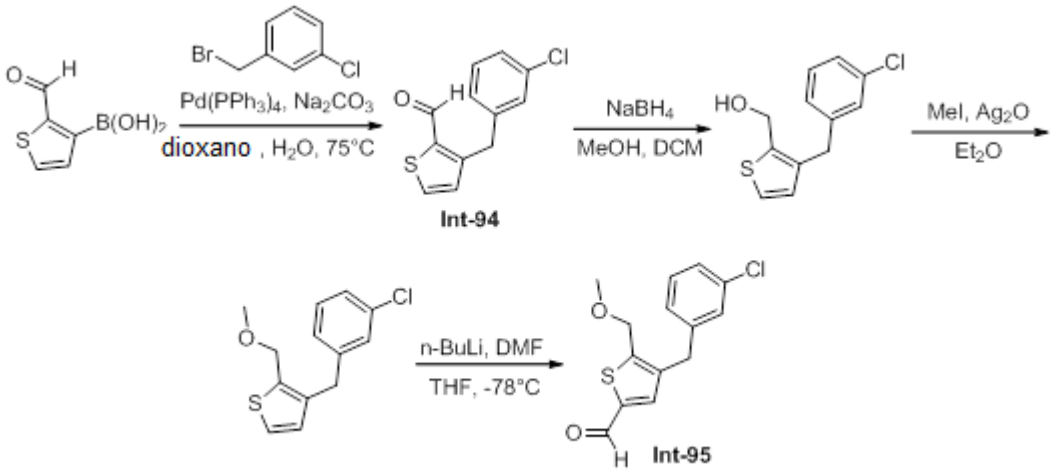
A una solución de rac-1-(5-bromo-2-tienil)-1-(3-clorofenil)etanol (590 mg, 1,86 mmol) en DMF (7,0 mL) se añadió 1H-imidazol (379 mg, 5,57 mmol) y TMSCl (0,35 mL, 2,79 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó luego a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se vertió en a $NaHCO_3$ acuoso saturado solución y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 523 mg (72%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44 – 7,41 (m, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,23 – 7,20 (m, 2H), 6,84 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 1,95 (s, 3H), 0,08 (s, 9H).

Etapa 3: rac-5-{1-(3-Clorofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}tiofen-2-carbaldehído.

En un recipiente de base redonda enfriado a −78 °C se añadió

2,50 M de *n*–BuLi en hexano (0,59 mL, 1,48 mmol). A la solución de n–BuLi se añadió rápidamente gota a gota una solución de rac–[1–(5–bromo–2–tienil)–1–(3–clorofenil)etoxi](trimetil)silano (523 mg, 1,34 mmol) en THF (4,00 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min a –78 °C. A la mezcla se añadió rápidamente gota a gota una solución de DMF (0,16 mL, 2,01 mmol) en THF (1,00 mL) y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 362 mg (80%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 9,83 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 6,87 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 2,03 (s, 3H), 0,08 (s, 9H).

Ejemplo 59: **3-(3-Clorobencil)tiofen-2-carbaldehído Int-94 y 4-(3-Clorobencil)-5-(metoximetil)tiofen-2-carbaldehído Int-95**



Etapa 1: 3-(3-Clorobencil)tiofen-2-carbaldehído

A una solución desgasificada de ácido 2-formil-3-tiofeneborónico (3,05 g, 19,5 mmol), 1-(bromometil)-3-clorobenceno (2,82 mL, 21,5 mmol) y Na_2CO_3 (6,21 g, 58,6 mmol) en 1,4-dioxano (60 mL) y agua (15 mL, 830 mmol) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (2,26 g, 1,95 mmol). La mezcla de reacción se agitó 75 °C durante 15 h y luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se lavaron con salmuera, se filtraron y se concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 3,86 g (84%) del compuesto del título en forma de un aceite de atún. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 10,18

(d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,43 – 7,20 (m, 4H), 7,15 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 4,38 (s, 2H). LCMS (FA): *m/z* = 237,3 (M+1).

Etapa 2: [3–(3–Clorobencil)–2–tienil]metanol

A una solución agitada a 0 °C de 3–(3–clorobencil)tiofen–2–carbaldehído (3,54 g, 15,0 mmol) en MeOH (50 mL) y DCM (50 mL, 800 mmol) se añadió $NaBH_4$ (848 mg, 22,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 h, luego se neutralizó con agua y se concentró para remover el solvente. La capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 3,34 g (94%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,37 – 7,11 (m, 5H), 6,82 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,42 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,91 (s, 2H).

Etapa 3: [3–(3–Clorobencil)–2–tienil]metil metil éter 3–(3–clorobencil)–2–(metoximetil)tiofeno

A una solución de [3–(3–clorobencil)–2–tienil]metanol (979

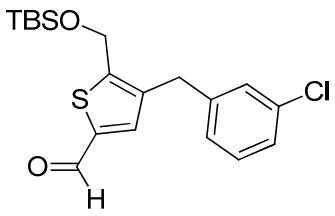
mg, 4,10 mmol) en Et_2O (26 mL) se añadió MeI (10,2 mL, 164 mmol) y Ag_2O (2,38 g, 10,2 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y luego se filtró sobre un taco de Celite. El filtrado resultante se concentró al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 450 mg (44%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,24 – 7,16 (m, 4H), 7,04 – 6,99 (m, 1H), 6,82 – 6,78 (m, 1H), 4,57 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,40 (s, 3H).

Etapa 4: 4-(3-Clorobencil)-5-(metoximetil)tiofen-2-carbaldehído

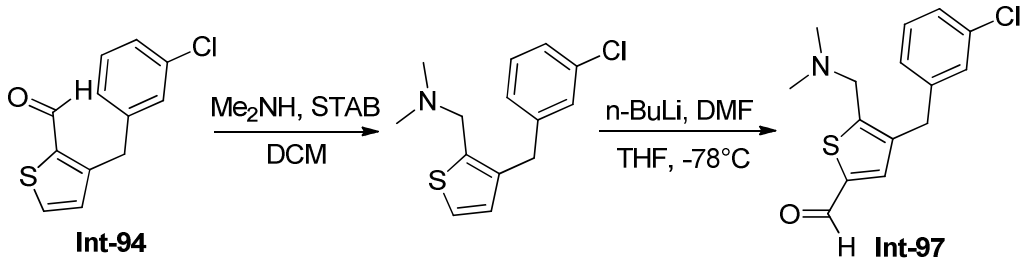
A una solución enfriada a –78 °C de [3-(3-clorobencil)-2-tienil]metil metil eter3-(3-clorobencil)-2-(metoximetil)tiofeno (541 mg, 2,14 mmol) en THF (15,0 mL) se añadió una solución 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,71 mL, 4,28 mmol), gota a gota, por medio de una jeringa. La mezcla resultante se agitó durante 30 min seguido por adición de DMF (1,66 mL, 21,4 mmol), gota a gota, por medio de una jeringa. La reacción se dejó agitar a –78 °C durante 30 min más y luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se lavaron con salmuera, se filtraron y se

concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 15% de EtOAc en hexanos para dar 305 mg (51%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,82 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 – 7,20 (m, 3H), 7,17 (s, 1H), 7,06 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,45 (s, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 281,4 (M+1).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 3 reactivos de reacción	**Nombre del compuesto / N.°**	**Datos de caracterización**
TBSCl, imidazol DMF	 **Int-96**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,91 (s, 2H), 3,94 (s, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,08 (s, 6H),^{1}H RMN

Ejemplo 60: **4-(3-Clorobencil)-5-[(dimetilamino)metil]tiofen-2-carbaldehído Int-97**



Int-94 Int-97

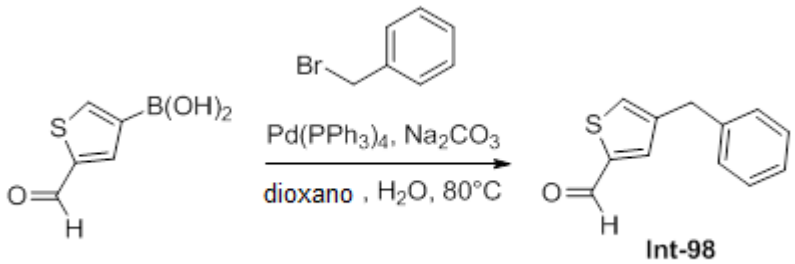
Etapa 1: 1-[3-(3-Clorobencil)-2-tienil]-N,N-dimetilmetanamina

A una solución de Int-94 (415 mg, 1,75 mmol) en MeOH (12,3 mL) se añadió una solución 2,0 M de Me_2NH en MeOH (1,75 mL, 3,51 mmol) y triacetoxiborhidruro de sodio (743 mg, 3,51 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se concentró para remover el solvente. El residuo se diluyó en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% - 50% de EtOAc en hexanos para dar 357 mg (77%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,28 (m, 2H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,16 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 266,3 (M+1).

Etapa 2: 4-(3-Clorobencil)-5-[(dimetilamino)metil]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución enfriada a -78 °C de 1-[3-(3-clorobencil)-2-tienil]-N,N-dimetilmetanamina (357 mg, 1,34 mmol) en THF (12,6 mL) se añadió una solución 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,07 mL, 2,69 mmol), gota a gota, por medio de una jeringa. La reacción se dejó agitar a -78 °C durante 20 min seguido por adición de una solución de DMF (0,21 mL, 2,69 mmol) en THF (3 mL), gota a gota, por medio de una jeringa. Después de 30 min, la mezcla de reacción se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% - 5% MeOH en DCM para dar 270 mg (69%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (FA): *m/z* = 295,9 (M+1).

Ejemplo 61: **4-Benciltiofen-2-carbaldehído Int-98**



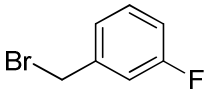
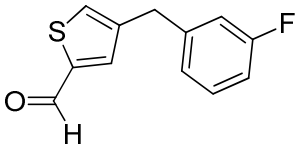
Int-98

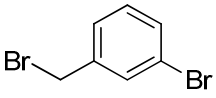
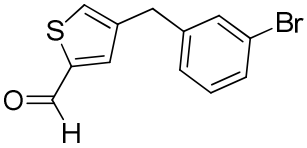
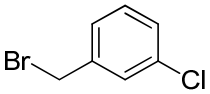
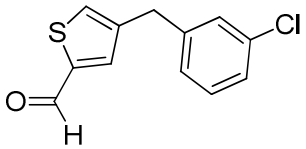
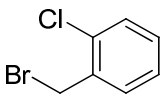
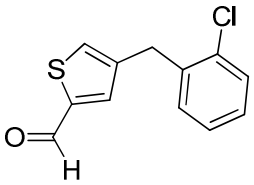
Etapa 1: 4-Benciltiofen-2-carbaldehído.

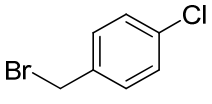
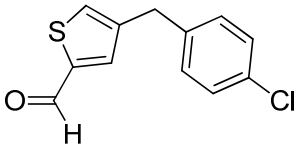
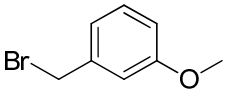
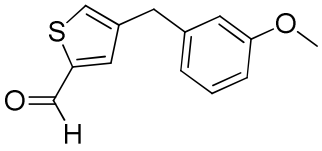
A una solución desgasificada de ácido 2-formil-4-tiofenborónico (509 mg, 3,26 mmol), bromuro de bencilo (558 mg, 3,26 mmol) y Na_2CO_3 (692 mg, 6,53 mmol) en 1,4-dioxano (24,4 mL) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (377 mg, 0,33 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 3 h, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 10% de EtOAc en hexanos para dar 377 mg (57%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,38 – 7,18 (m, 5H), 4,00 (s, 2H). LCMS (FA): *m/z* = 203,0 (M+1).

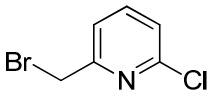
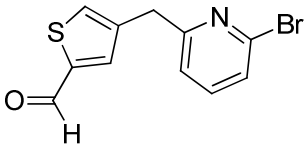
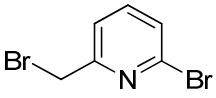
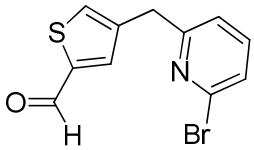
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se podían emplear en las etapas de reacción descritas. Condición A: $Pd(PPh_3)_4$, Na_2CO_3, dioxano, agua, 80 °C, B: $Pd(PPh_3)_4$, K_2CO_3, dioxano, agua, 80 °C, C: $PdCl_2$(dppf), Cs_2CO_3, dioxano, agua, 60 °C, D: $Pd(PPh_3)_4$, Cs_2CO_3,

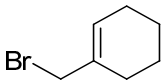
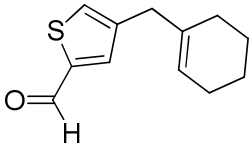
dioxano, agua, 75°C, E: $PdCl_2(dppf)$, Cs_2CO_3, THF, agua, 70 °C.

Bromuro de alquilo	**Condición de reacción**	**Nombre del compuesto / N.°**	**Datos de caracterización**
	**A**	 **Int-99**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 7,35 (td, *J* = 8,1, 6,3 Hz, 1H), 7,15 - 7,09 (m, 2H), 7,04 (td, *J* = 8,6, 8,2, 2,5 Hz, 1H), 4,02 (s, 2H),^{1}H RMN

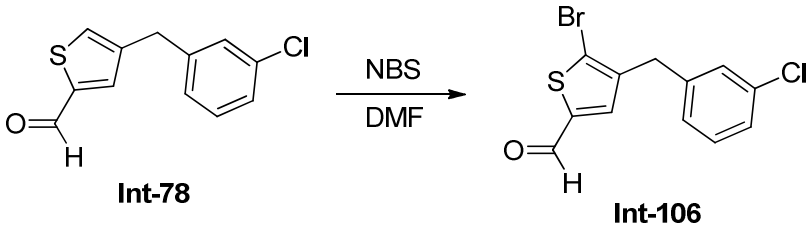
	**A**	 **Int-79**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,42 - 7,32 (m, 3H), 7,20 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,97 (s, 2H),^{1}H RMN
	**A**	 **Int-78**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,87 (s, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 7,31 - 7,22 (m, 2H), 4,01 (s, 2H),^{1}H RMN
	**A**	 **Int-100**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,86 - 7,78 (m, 2H), 7,49 - 7,38 (m, 2H), 7,36 - 7,26 (m, 2H), 4,10 (s, 2H),^{1}H RMN

		**A**	 **Int-101**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 7,42 - 7,33 (m, 2H), 7,32 - 7,25 (m, 2H), 3,99 (s, 2H),^{1}H RMN
		**B**	 **Int-102**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 - 7,21 (m, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,79 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 233,1 (M+1).

	**C**	 **Int-103**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H),^{1}H RMN
	**D**	 **Int-104**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,15 (s, 2H),^{1}H RMN

	**E**	 **Int-105**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,51 - 5,46 (m, 1H), 3,25 (s, 2H), 2,08 - 1,97 (m, 2H), 1,92 - 1,82 (m, 2H), 1,68 - 1,49 (m, 4H). LCMS (FA): *m/z* = 207,1 (M+1).

Ejemplo 62: **5-Bromo-4-(3-clorobencil)tiofen-2-carbaldehído Int-106**

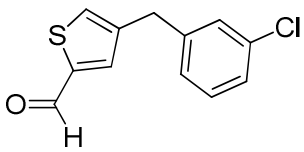
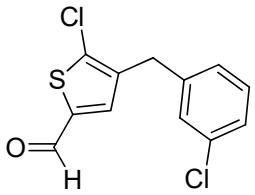
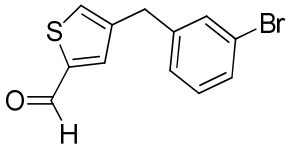
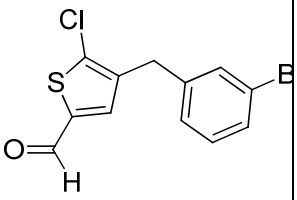
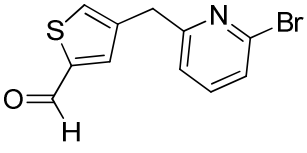
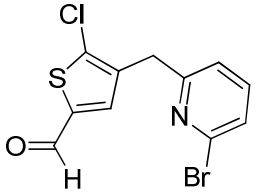


Int-78 Int-106

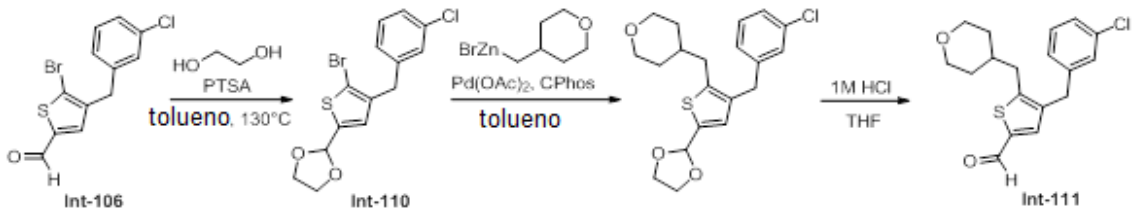
Etapa 1: 5-Bromo-4-(3-clorobencil)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de Int-78 (637 mg, 2,69 mmol) y NBS (718 mg, 4,04 mmol) en DMF (27 mL). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 h y luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10%, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío y el material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO eluyendo con 0% – 25% de EtOAc en hexanos para dar 289 mg (34%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. LCMS (FA): *m/z* = 317,0 (M+1).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se podían emplear en las etapas de reacción descritas. Etapa 1: NCS en vez de halogenación NBS.

Material de partida	Etapa 1 reactivo	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
 **Int-78**	**NCS**	 **Int-107**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,40 – 7,29 (m, 3H), 7,24 – 7,19 (m, 1H), 4,00 (s, 2H),^{1}H RMN
 **Int-79**	**NCS**	 **Int-108**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,71 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 3H), 7,20 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 317,1 (M+1).
 **Int-103**	**NCS**	 **Int-109**	LCMS (FA): m/z = 318,1 (M+1).

Ejemplo 63: **2-[5-Bromo-4-(3-clorobencil)-2-tienil]-1,3-dioxolano Int-110 y 4-(3-Clorobencil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)tiofen-2-carbaldehído Int-111**



Etapa 1: 2-[5-Bromo-4-(3-clorobencil)-2-tienil]-1,3-dioxolano.

Un recipiente de base redonda de 1 L bajo nitrógeno se cargó con Int-106 (1,70 g, 5,39 mmol), tolueno (20 mL), 1,2-etanodiol (1,50 mL, 26,9 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (51,2 mg, 0,27 mmol). Se fijó una trampa de Dean-Stark y un condensador y se calentó hasta reflujo durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se neutralizó con agua. La solución se extrajo con EtOAc (25mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO (0% - 30% de EtOAc en hexanos

como eluyente) para dar 1,8g (93%) del compuesto del título en forma de un aceite ámbar. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,23 – 7,15 (m, 3H), 7,09 – 7,04 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,93 (m, 2H), 3,85 (s, 2H).

Etapa 2: 4-{[3-(3-Clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metil}tetrahidro-2H-pirano

Un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se cargó con zinc en polvo (548 mg, 8,38 mmol) y el recipiente de reacción se purgó con argón. DMA (6mL) se añadió al recipiente y yodo (36 mg, 0,14 mmol) se añadió a la suspensión. La mezcla resultante se agitó hasta que se aclarara el color rojo del yodo. A la mezcla se añadió 4-bromometiltetrahidropirano (1 g, 6 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 12 h a 70 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución gris se pasó a través de un filtro Acrodisc R y esta solución 1,0M se usó en la siguiente reacción sin purificación.

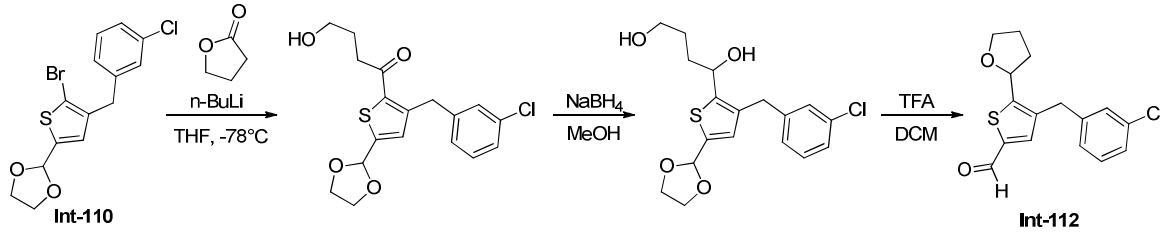
Un recipiente de microondas de 20 mL se cargó con 2-[5-bromo-4-(3-clorobencil)-2-tienil]-1,3-dioxolano (500 mg, 1 mmol)), $Pd(OAc)_2$ (15,6 mg, 0,07 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-

bis(N,N-dimetilamino)bifenilo (60,7 mg, 0,14 mmol). A la mezcla se añadió tolueno (4,26 mL) seguido por la adición de 1,0M de bromuro de [(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]zinc(II) en solución de DMA (2,78 mL, 2,78 mmol) gota a gota durante 30 min. Después de la adición, la solución se volvió de color rojo oscuro y el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por sellado con una tapa. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se neutralizó con 0,5M HCl y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 186 mg (40%) del compuesto del título en forma de un aceite de color naranja. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,09 (s, 1H), 6,99 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 4,01 – 3,96 (m, 2H), 3,92 (dd, *J* = 12,0, 5,0 Hz, 2H), 3,82 (s, 2H), 3,29 (t, 2H), 2,66 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,65 – 1,58 (m, 2H), 1,56 (s, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 2H).

Etapa 3: 4-(3-Clorobencil)-5-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de 4-{[3-(3-Clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metil}tetrahidro-2H-pirano (170 mg, 0,45 mmol) en THF (3,0 mL) se añadió 1,0 M de HCl en agua (1,21 mL) a temperatura ambiente. Después de 2 h, la mezcla de reacción se alcalinizó con $NaHCO_3$ saturado, se extrajo con EtOAc (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 128 mg (85%) del compuesto del título en forma de a pale aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,81 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,07 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H), 3,99 (dd, *J* = 11,4, 3,7 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,37 (t, *J* = 11,1 Hz, 2H), 2,80 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,10 (s, 1H), 1,67 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,37 (dd, *J* = 12,5, 4,1 Hz, 2H).

Ejemplo 64: **rac-4-(3-Clorobencil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído. Int-112**



Etapa 1: 1-[3-(3-Clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-

tienil]-4-hidroxibutan-1-ona.

A una solución agitada de Int-110 (120 mg, 0,33 mmol) en Et_2O seco (3 mL) 1,6 M de *n*-BuLi en hexano (0,25 mL, 0,40 mmol) se añadió gota a gota a -78 °C. La solución se agitó durante 30 min a -78 °C. La solución de γ-butirolactona (40 mg, 0,5 mmol) en Et_2O (0,5 mL) se añadió lentamente y se agitó durante 15 min a -78 °C. La solución se dejó llegar hasta temperatura ambiente y se agitó 1 hora. La solución se neutralizó con NH_4Cl saturado aq. (5 mL) solución y se extrajo con EtOAc (2x20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 80% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 75 mg (61%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,32 (s, 1H), 7,25 - 7,23 (m, 2H), 7,18 - 7,11 (m, 1H), 6,95 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,18 - 4,15 (m, 2H), 4,11 - 4,04 (m, 2H), 3,77 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,06 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 2,04 (q, *J* = 6,5 Hz, 2H).

Etapa 2: rac-1-[3-(3-Clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]butano-1,4-diol.

A una solución de 1-[3-(3-clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-

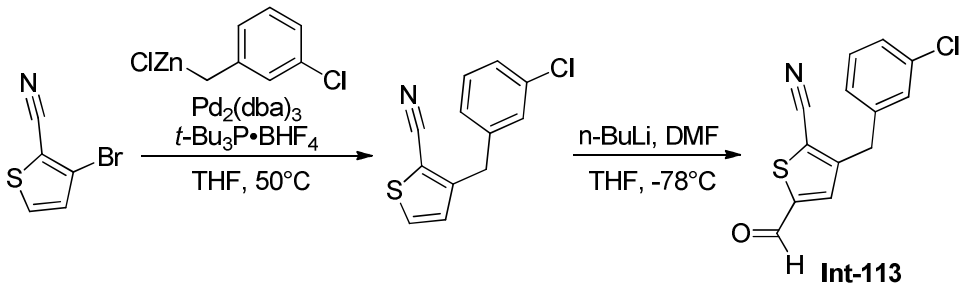
2-tienil]-4-hidroxibutan-1-ona (50 mg, 0,1 mmol) en MeOH (5 mL) se añadió $NaBH_4$ (6,19 mg, 0,16 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 2 h a 0 °C. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (5mL) y se extrajo con EtOAc (10 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 40 mg (80%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 369,5 (M+1).

Etapa 3: rac-4-(3-Clorobencil)-5-(tetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

rac-1-[3-(3-clorobencil)-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]butano-1,4-diol (815 mg, 2,21 mmol) se disolvió en DCM (5,1 mL), luego TFA (18 mL, 230 mmol) se añadió a esta solución con agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se neutralizó con agua y se extrajo con DCM (10 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 35% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 681 mg (92%) del compuesto del título en forma de un aceite rosa. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,89 (s, 1H),

7,54 (s, 1H), 7,42 – 7,33 (m, 3H), 7,15 (dd, *J* = 6,4, 2,0 Hz, 1H), 5,31 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,29 – 4,21 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 2,46 – 2,37 (m, 1H), 2,28 – 2,09 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H).

Ejemplo 65: **3-(3-Clorobencil)-5-formiltiofen-2-carbonitrilo Int-113**



Etapa 1: 3-(3-Clorobencil)tiofen-2-carbonitrilo.

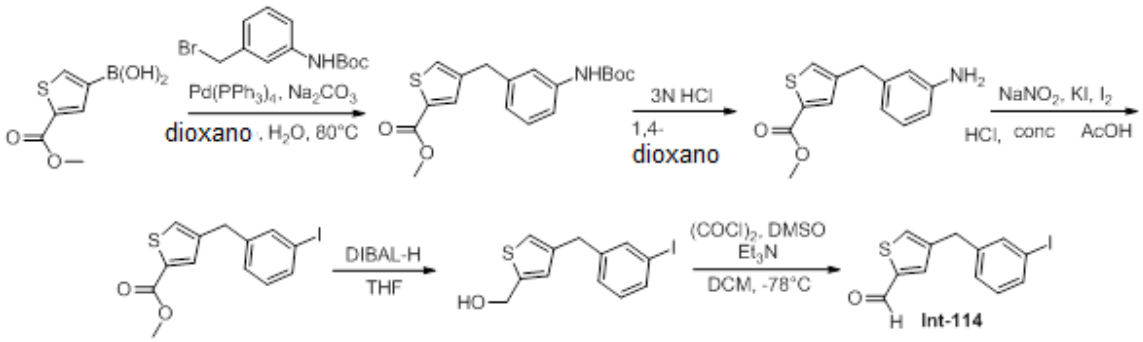
A una solución de 3-bromotiofen-2-carbonitrilo (419 mg, 2,23 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió $Pd_2(dba)_3$ (41 mg, 0,05 mmol), tetrafluoroborato de tri-t-butilfosfonio (25 mg, 0,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 24 h, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 225 mg (43%) del compuesto del título en forma de un

aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,83 – 7,73 (m, 1H), 7,38 – 7,13 (m, 4H), 7,12 – 7,02 (m, 1H), 4,15 (s, 2H)

Etapa 2: 3-(3-Clorobencil)-5-formiltiofen-2-carbonitrilo.

A una solución enfriada a -78 °C de 3-(3-clorobencil)tiofen-2-carbonitrilo (150 mg, 0,64 mmol) en THF (6,04 mL) se añadió una solución 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,39 mL, 0,96 mmol) gota a gota, por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se dejó agitar durante 20 min seguido por adición de una solución de DMF (0,10 mL, 1,28 mmol) en THF (2 mL), gota a gota, por medio de una jeringa. La mezcla resultante se agitó durante 1 hora más, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 84 mg (50%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 10,76 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,29 – 8,13 (m, 3H), 8,07 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H).

Ejemplo 66: **4-(3-Yodobencil)tiofen-2-carbaldehído. Int-114**



Etapa 1: Metil 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]bencil}tiofen-2-carboxilato.

Un recipiente de base redonda de 250 mL con tapa a rosca se cargó con ácido 5-(metoxicarbonil)tiofen-3-borónico (1,9 g, 10 mmol), [3-(bromometil)fenil]carbamato de ter-butilo (3,00 g, 10,5 mmol), Na_2CO_3 (3,33 g, 31,4 mmol), 1,4-dioxano (89,2 mL) y agua (22,8 mL). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 15 min. A la mezcla se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (1,21 g, 1,05 mmol) y el recipiente de reacción se selló. La reacción se calentó en un baño de aceite de 85 °C durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío para remover dioxano seguido por adición de agua. La mezcla resultante se extrajo tres veces con EtOAc y luego las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el

compuesto del título en forma de un sólido amarillo, 2,25g, (62%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 – 7,56 (m, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 3H), 7,17 – 7,15 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,92 – 3,91 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,51 (s, 9H).

Etapa 2: Metil 4-(3-aminobencil)tiofen-2-carboxilato.

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con metil 4-{3-[(ter-butoxicarbonil)amino]bencil}tiofen-2-carboxilato (3,28 g, 9,44 mmol) y EtOAc (20 mL) y la solución se enfrió en un baño de hielo. A la solución se añadió 4 M HCl en 1,4-dioxano (20 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado y luego la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc, se lavaron las porciones orgánicas combinadas con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo, 2,20g, (94%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,65 – 7,56 (m, 1H), 7,18 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 6,57 – 6,53 (m, 1H), 6,51 – 6,47 (m, 1H), 3,89 – 3,80 (m, 5H), 3,62 (s, 2H).

Etapa 3: Metil 4-(3-yodobencil)tiofen-2-carboxilato.

Un recipiente de base redonda de 50 mL se cargó con metil 4-(3-aminobencil)tiofen-2-carboxilato (2,20 g, 8,90 mmol), acético (4,4 mL) y 12 M HCl en agua (1,8 mL). A la mezcla se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (0,65 g, 9,4 mmol) en agua (3,1 mL) manteniendo la temperatura interna a menos de 10 °C y la mezcla se agitó durante 20 min con enfriamiento. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de KI (1,77 g, 10,6 mmol) e I_2 (1,32 g, 5,21 mmol) en agua (1,8 mL) y la reacción se agitó durante 30 min. La mezcla resultante se transfirió a un embudo de separación y solución de bisulfito de sodio al 10% se añadió. La mezcla se extrajo tres veces con EtOAc y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, la capa orgánica se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro, 1,35g (42%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,59 – 7,53 (m, 3H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,07 – 7,01 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Etapa 4: [4-(3-Yodobencil)-2-tienil]metanol.

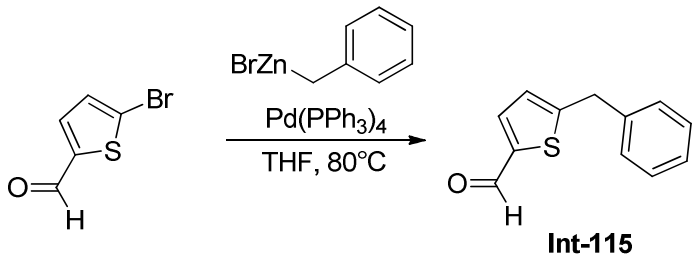
Un recipiente de base redonda de 500 mL bajo nitrógeno se cargó con metil 4-(3-yodobencil)tiofen-2-carboxilato (1,35 g, 3,77 mmol) y THF (87 mL). La solución se enfrió hasta -65 °C y luego 1,0 M de DIBAL-H en tolueno (15 mL) se añadió gota a gota a la solución manteniendo la temperatura interna a menos de -60 °C. La reacción se agitó 1 hora a -60 °C seguido por agitación durante 3 h a -40 °C. La reacción se neutralizó por adición de una solución de sal de Rochelle al 10% y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, 1,24g (94%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58 - 7,52 (m, 2H), 7,18 - 7,13 (m, 1H), 7,06 - 7,00 (m, 1H), 6,90 - 6,86 (m, 1H), 6,80 - 6,76 (m, 1H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 3,85 (s, 2H).

Etapa 5: 4-(3-Yodobencil)tiofen-2-carbaldehído.

Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se cargó con DCM (9,4 mL) y cloruro de oxalilo (0,35 mL, 4,13 mmol) y la solución se enfrió hasta -60 °C. A la solución se añadió dimetilsulfóxido (0,64 mL, 9,01 mmol) gota a gota y la

mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla se añadió una solución de [4-(3-yodobencil)-2-tienil]metanol (1,24 g, 3,76 mmol) en DCM (4,8 mL) en una corriente lenta y la mezcla resultante se agitó 10 min con enfriamiento. A la reacción se añadió trietilamina (2,62 mL, 18,8 mmol) a -60 °C y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla resultante se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de pale, 1,22g (99%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,94 – 9,78 (m, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 3H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 3,94 (s, 2H).

Ejemplo 67: **5-Bencil-tiofen-2-carbaldehído. Int-115**

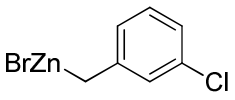
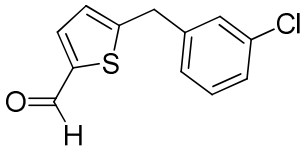


Int-115

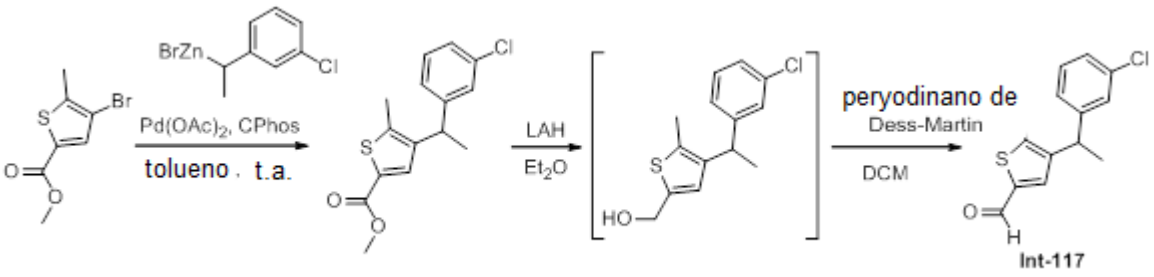
Etapa 1: 5-Bencil-tiofen-2-carbaldehído

5-Bromo-2-tiofencarboxaldehído (500 mg, 2,62 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (75,6 mg, 0,07 mmol) se pesaron en un tubo de microondas y THF (5 mL) se añadió al tubo. La solución se agitó durante 15 min bajo atmósfera de argón. A la mezcla se añadió 0,50 M de bromuro de bencilzinc en THF (7,85 mL, 3,93 mmol) y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. Al residuo se añadió EtOAc (100 mL) y la capa orgánica se lavó con 1N HCl (50 mL) seguido por $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y luego salmuera (50 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 319 mg (54%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (AA): *m/z* = 203,4 (M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 1 reactivo de zinc	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
	 **Int-116**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,82 (s, 1H), 7,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,40 (q, J = 1,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,32 (dt, J = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,3, 1,6 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H). LCMS (FA): m/z = 237,4 (M+H)

Ejemplo 68: **4-[1-(3-Clorofenil)etil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-117**



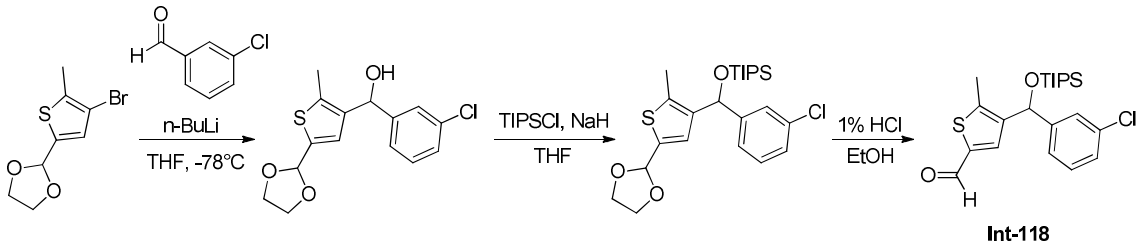
Etapa 1: rac-Metil 4-[1-(3-clorofenil)etil]-5-metiltiofen-2-carboxilato.

Metil 4-bromo-5-metiltiofen-2-carboxilato (400 mg, 2,0 mmol), $Pd(OAc)_2$ (14,6 mg, 0,07 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo (56,7 mg, 0,13 mmol) se añadieron a un vial de reacción de microondas. El vial se purgó con argón y tolueno (4,2 mL) se añadió. A la solución roja oscura a 0 °C, 0,50 M de bromo[1-(3-clorofenil)etil]zinc en THF (4,0 mL, 2,00 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar durante 14 h. La reacción se neutralizó con 1 M HCl y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 442 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,63 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,14 – 7,11 (m, 1H), 7,03 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,32 (s, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 295,2 (M+H).

Etapa 2: rac-4-[1-(3-Clorofenil)etil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

1,0 M de tetrahidroaluminato de litio en THF (1,46 mL, 1,46 mmol) se añadió a una solución enfriada en baño de hielo de metil 4-[1-(3-clorofenil)etil]-5-metiltiofen-2-carboxilato (0,43 g, 1,40 mmol) en Et_2O (8,5 mL). La solución resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. La reacción se neutralizó con agua (~1 mL) a 0 °C. Na_2SO_4 decahidrato (~1g) se añadió junto con 20 mL de EtOAc y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 2 h, se filtró y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró para dar 0,37g (95%) de producto de alcohol. Este compuesto se disolvió en DCM (20 mL) y luego Peryodinano de Dess-Martin (0,71 g, 1,70 mmol) se añadió a la solución. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se concentró y el material crudo se purificó rn cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 227 mg).

Ejemplo 69: **rac-4-{(3-Clorofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-5-metiltiofen-2-carbaldehído. Int-118**



Etapa 1: rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol.

Un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se cargó con THF (60 mL), luego el recipiente se purgó con argón y se enfrió a −78 °C. A THF, 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (5,40 mL, 13,5 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (2,69 g, 10,8 mmol) se añadió gota a gota a −78 °C. La solución se agitó durante 30 min a −78 °C. 3-clorobenzaldehído (1,23 mL, 10,8 mmol) se añadió a la solución a la vez a −78 °C y se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos

como eluyente) para dar 2,3 g (68%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 – 7,06 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,70 (s, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 2H), 2,32 (s, 4H).

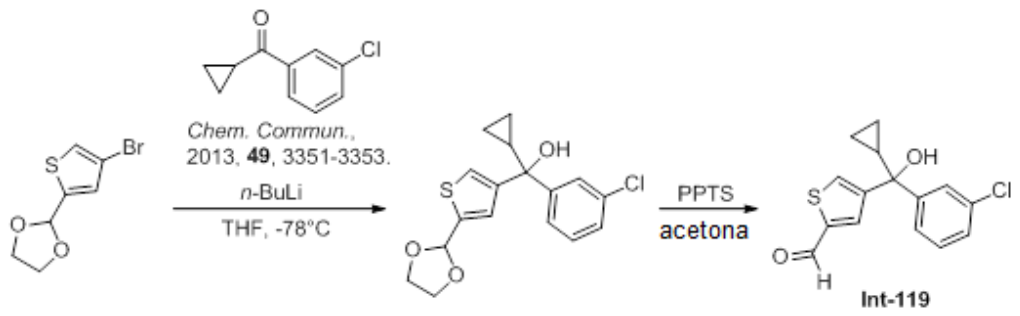
Etapa 2: rac-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metoxi}(triisopropil)silano.

rac-(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (927 mg, 2,98 mmol) se disolvió en THF (30,6 mL), luego 60% NaH en mineral oil (329 mg, 13,7 mmol) se añadió a esta solución. La solución se agitó a 40 °C durante 30 min. TIPSCl (1,45 mL, 6,86 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución se vertió en 30 mL de solución saturada de NH_4Cl. La solución se extrajo con EtOAc (30 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 25% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,39 g (100%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 – 7,02 (m, 4H), 6,96 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,90 – 3,85 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,00 – 0,93 (m, 21H).

Etapa 3: rac-4-{(3-Clorofenil)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

rac-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metoxi}(triisopropil)silano (1,6 g, 3,4 mmol) se disolvió en 1% HCl en EtOH (20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (20 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (28% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,4 g (97%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,21 – 7,03 (m, 4H), 5,75 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 1,06 – 0,92 (m, 21H).

Ejemplo 70: **rac-4-[(3-Clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]tiofen-2-carbaldehído Int-119**



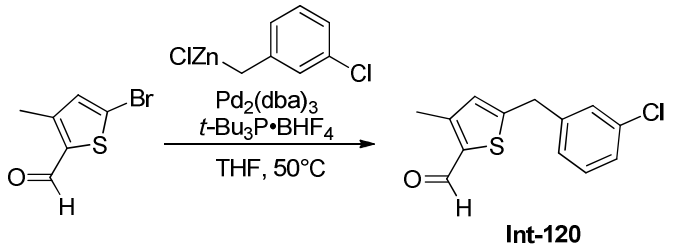
Etapa 1: rac-(3-Clorofenil)(ciclopropil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

Un recipiente de base redonda de 250 mL de 2 bocas bajo nitrógeno se cargó con THF (100 mL). A la solución se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (9,2 mL, 23 mmol) a -78 °C seguido por adición de una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (4,15 g, 17,7 mmol) en THF (10 mL). Después de 5 min, una solución de 3-clorofenil ciclopropil cetona (3,35 g, 18,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió a la mezcla en una única porción y la reacción se dejó agitar durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo usando un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un sólido pálido, 3,72g (63%). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,48 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 2H), 7,03 – 7,00 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,19 – 3,94 (m, 4H), 1,85 (s, 1H), 1,63 – 1,54 (m, 1H), 0,69 – 0,61 (m, 1H), 0,55 – 0,45 (m, 3H).

Etapa 2: rac-4-[(3-Clorofenil)(ciclopropil)hidroximetil]tiofen-2-carbaldehído.

Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se cargó con rac-(3-clorofenil)(ciclopropil) [5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (250 mg, 0,74 mmol), acetona (5,45 mL) y agua (1,34 mL). A la mezcla se añadió PPTS (373 mg, 1,48 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro, 195mg (90%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 – 9,81 (m, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 1H), 7,51 – 7,47 (m, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 2,04 (s, 1H), 1,65 – 1,54 (m, 1H), 0,73 – 0,44 (m, 4H).

Ejemplo 71: **5-(3-Clorobencil)-3-metiltiofen-2-carbaldehído. Int-120**



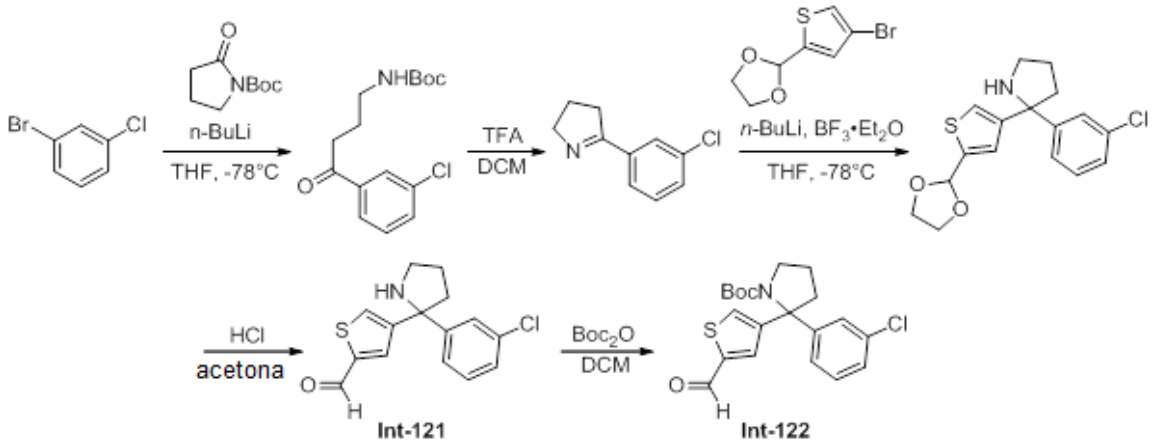
Int-120

Etapa 1: 5-(3-Clorobencil)-3-metiltiofen-2-carbaldehído

Un recipiente de microondas de 20 mL se cargó con 5-bromo-3-metiltiofen-2-carbaldehído (680 mg, 3,32 mmol), Pd_2dba_3 (60,8 mg, 66,3 umol) y tri-ter-butilfosfonio tetrafluoroborato (38,5 mg, 0,13 mmol). A la mezcla se añadió THF (4,0 mL) y el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por sellado con una tapa. Después de la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, 0,5 M de cloruro de 3-clorobencilzinc en THF solución (8,62 mL, 4,31 mmol) se añadió a la mezcla y luego la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con agua (50 mL) seguido por salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4, la mezcla se filtró a través de un embudo de frita de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% -15% de EtOAc en hexanos

como eluyente) para dar 184 mg (22%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,96 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,25 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,10 (s, 2H), 2,52 (s, 3H).

Ejemplo 72: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofen-2-carbaldehído Int-121 y rac-de ter-butilo 2-(3-Clorofenil)-2-(5-formil-3-tienil)pirrolidin-1-carboxilato Int-122**



Etapa 1: [4-(3-clorofenil)-4-oxobutil]carbamato *de ter-butilo*.

Un recipiente de base redonda de 500 mL de 2 bocas bajo nitrógeno se cargó con THF (192,0 mL) y se enfrió a -78°C. A la solución se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (30,6 mL, 76,6 mmol) seguido por una solución de 3-clorobromobenceno (11,3 g, 58,9 mmol) en THF (10 mL). A la mezcla se añadió

inmediatamente una solución de 1-(*ter*-butoxicarbonil)-2-pirrolidina (12,0 g, 64,8 mmol) en THF (10 mL). Después de 15 min, la reacción se neutralizó por adición lenta de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla resultante se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo, 15,54g (89%). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H), 7,43 – 7,37 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 2H), 3,05 – 2,97 (m, 2H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,43 – 1,41 (m, 9H).

Etapa 2: 5-(3-Clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol.

Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con [4-(3-clorofenil)-4-oxobutil]carbamato *de ter-butilo* (15,6 g, 52,3 mmol) y DCM (26 mL). A la solución se añadió TFA (48,3 mL, 627,4 mmol). Después de 1 hora, la reacción se vertió en agua y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado, luego salmuera; se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con a hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de sólido blanco, 4,93g (53%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 2,13 – 1,98 (m, 2H).

Etapa 3: rac-2-(3-Clorofenil)-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pirrolidina.

A una solución de 5-(3-clorofenil)-3,4-dihidro-2H-pirrol (5,90 g, 32,8 mmol) en THF (100 mL) se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (4,5 mL, 36,1 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. Un recipiente de reacción separado se cargó con THF (300 mL), enfriado hasta -78 °C, 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (22,3 mL, 55,8 mmol) se añadió seguido por una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (10,8 g, 46,0 mmol) en THF (10 mL) y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla se añadió una solución previamente preparada por medio de una cánula a -78 °C y la mezcla se dejó agitar a -40 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se

filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite espumado marrón, 7,09g (64%). LCMS (FA): *m/z* = 336,1 (M+H).

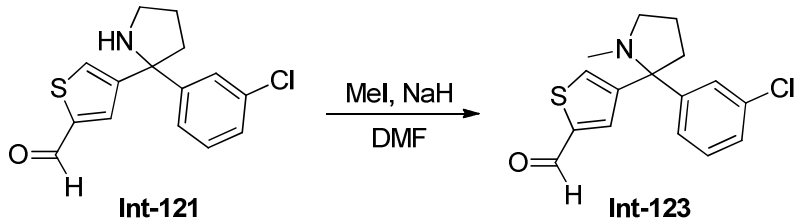
Etapa 4: rac-4-[2-(3-Clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-2-(3-clorofenil)-2-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pirrolidina (7,09 g, 21,1 mmol) en acetona (100 mL) se añadió una solución de 12 M de HCl en agua (2 mL) y la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente 6 h. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Las porciones orgánicas combinadas se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de aceite anaranjado, 4,15g (67%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,81 (s, 1H), 7,64 – 7,58 (m, 2H), 7,52 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,22 – 7,18 (m, 1H), 3,18 – 3,01 (m, 2H), 2,50 – 2,27 (m, 2H), 2,01 – 1,80 (m, 3H).

Etapa 5: rac-2-(3-clorofenil)-2-(5-formil-3-tienil)pirrolidin-1-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se cargó con rac-4-[2-(3-clorofenil)pirrolidin-2-il]tiofen-2-carbaldehído (4,15 g, 14,2 mmol), DCM (69,6 mLm), N,N-dimetilaminopiridina (0,08 mg, 0,7 mmol) y Boc_2O (4,66 g, 21,3 mmol). Después de 18 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de espuma blanca, 2,83g (51%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,93 – 9,85 (m, 1H), 7,83 – 7,68 (m, 1H), 7,68 – 7,50 (m, 1H), 7,36 – 7,11 (m, 4H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 2,77 – 2,45 (m, 2H), 2,03 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,27 (m, 9H).

Ejemplo 73: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-il]tiofen-2-carbaldehído. Int-123**



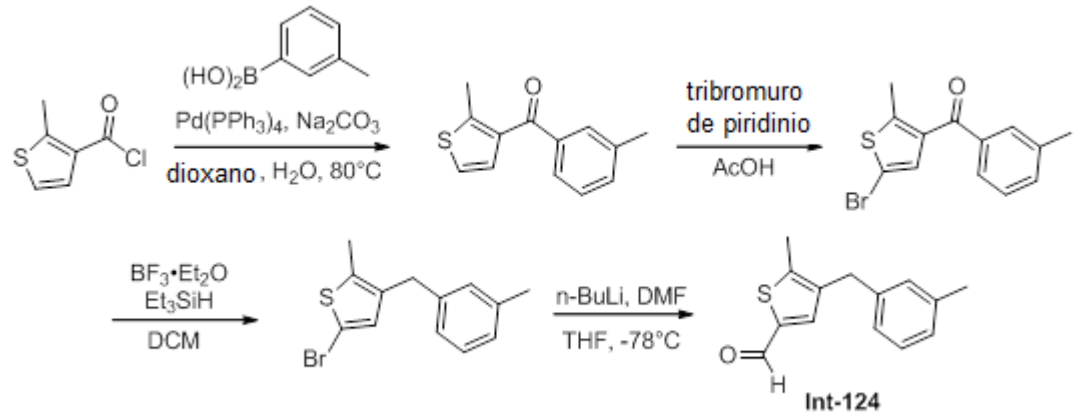
Int-121 Int-123

Etapa 1: rac-4-[2-(3-Clorofenil)-1-metilpirrolidin-2-

il]tiofen-2-carbaldehído.

Un recipiente de base redonda de 100 mL secado en horno bajo nitrógeno se cargó con DMF (10 mL) y 60% NaH en aceite mineral (228 mg, 5,69 mmol) y la mezcla se enfrió a 0 °C. A la mezcla se añadió una solución de Int-121 (664 mg, 2,28 mmol) en DMF (5 mL) y la reacción se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió MeI (0,43 mL, 6,83 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vertió en hielo y $NaHCO_3$ saturado se añadió a la mezcla. La mezcla se extrajo EtOAc (x3) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite pálido, 133 mg (20%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 9,88 – 9,80 (m, 1H), 7,76 – 7,69 (m, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,39 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,63 – 2,45 (m, 2H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 74: **5-Metil-4-(3-metilbencil)tiofen-2-carbaldehído. Int-124**



Etapa 1: (3-Metilfenil)(2-metil-3-tienil)metanona.

Un tubo de microondas se cargó con ácido m-tolilborónico (231 mg, 1,70 mmol), Cs_2CO_3 (830 mg, 2,55 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (58,9 mg, 0,05 mmol). Estos contenidos se suspendieron con tolueno (5mL) seguido por adición de cloruro de 2-metiltiofen-3-carbonilo (300 mg, 1,87 mmol) a temperatura ambiente. El recipiente de reacción se purgó con argón y luego se selló con tapa. La reacción se calentó a 100 °C con baño de aceite durante 30 min. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se transfirió a un embudo de separación. La mezcla se diluyó con EtOAc (70 mL) y la capa orgánica se lavó con agua (50 mL) seguido por salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (3% de EtOAc en

Hexanos como eluyente) para dar 220mg (60%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,13 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,41 (s, 3H).

Etapa 2: (5-Bromo-2-metil-3-tienil)(3-metilfenil)metanona.

A una solución de (3-metilfenil)(2-metil-3-tienil)metanona (410 mg, 1,90 mmol) en ácido acético (2,0 mL) se añadió tribromuro de piridinio (1,52 g, 4,74 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se calentó a 50 °C durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (100 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (100 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ saturado (100 mL) seguido por $Na_2S_2O_3$ solución y luego salmuera. La capa de EtOAc se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 529 mg (85%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,58 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,42 (s, 3H).

Etapa 3: 5-Bromo-2-metil-3-(3-metilbencil)tiofeno.

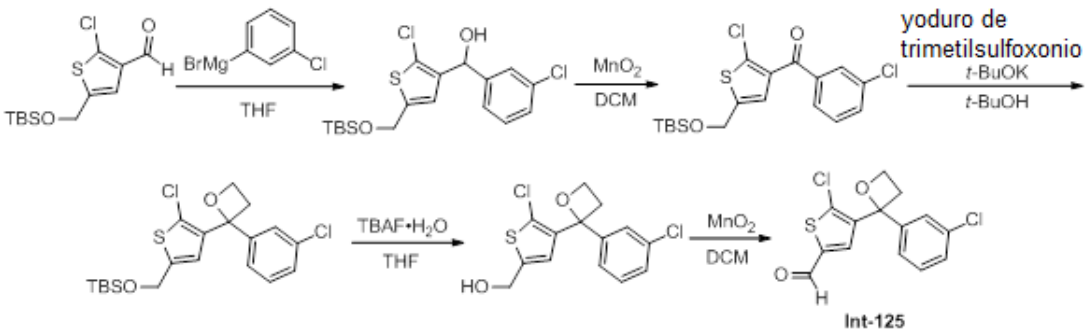
(5-Bromo-2-metil-3-tienil)(3-metilfenil)metanona (520 mg, 1,60 mmol) en un recipiente de base redonda de 100 mL se disolvió en CH_3CN (5,0 mL) y DCM (5,0 mL) bajo atmósfera de argón y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A ello solución se añadió trietilsilano (0,76 mL, 4,76 mmol) seguido por trifluoruro eterato de boro (0,60 mL, 4,76 mmol) y la reacción se agitó durante 14 h a 0 °C hasta temp. ambiente. La reacción se neutralizó por adición lenta de solución acuosa de K_2CO_3 (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (100% hexano como eluyente) para dar 447 mg (90%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro, ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,88 (m, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,33 (s, 2H), 2,32 (s, 3H).

Etapa 4: 5-Metil-4-(3-metilbencil)tiofen-2-carbaldehído.

5-Bromo-2-metil-3-(3-metilbencil)tiofeno (235 mg, 0,75 mmol) se pesó en un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas

y el recipiente de reacción se purgó con argón. El contenido se disolvió en THF (12,0 mL) y la solución se enfrió a −78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,69 mL, 1,71 mmol) a −78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió DMF (0,13 mL, 1,67 mmol) a −78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 151 mg (87%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,94 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 75: **rac-5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]tiofen-2-carbaldehído. Int-125**



Etapa 1: rac-[5-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanol.

A una solución de 5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-clorotiofen-3-carbaldehído (1,00 g, 3,44 mmol) en THF (20,0 mL) y la solución se enfrió a 0 °C. A la solución se añadió gota a gota 0,50 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (8,25 mL, 4,13 mmol) y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,35g (97%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,43 (s, 1H), 7,26 (d, *J* = 4,1 Hz, 3H), 6,66 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,71 (d, *J* = 0,9 Hz, 2H), 2,57 – 1,90 (br s, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: [5-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanona.

A una solución de rac-[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanol (1,35 g, 3,35 mmol) en DCM (50,0 mL) se añadió MnO_2 (2,91 g, 33,5 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 21 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 742mg (55%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,79 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 4,80 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,12 (s, 6H).

Etapa 3: rac-*ter*-Butil({5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metoxi)dimetilsilano.

Un tubo de reacción de microondas de 20 mL se cargó con yoduro de trimetilsufoxonio (576 mg, 2,62) y *t*-BuOK (294 mg, 2,62 mmol) y luego el tubo de reacción se purgó con argón seguido por se selló con tapa. To el recipiente de reacción se añadió *t*-BuOH (3,0 mL) y la mezcla se agitó durante 30 min a 50 °C. A la suspensión blanca se añadió una solución de [5-

({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](3-clorofenil)metanona (300 mg, 0,75 mmol) en t-BuOH (4,5 mL, 47,0 mmol) a 50 °C y la mezcla resultante se agitó durante 44 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (60 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (2% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 195 mg (61%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,50 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,24 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,69 – 4,63 (m, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (d, *J* = 1,8 Hz, 6H).

Etapa 4: rac-{5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metanol.

A una solución de rac-*ter*-butil({5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metoxi)dimetilsilano (290 mg, 0,68 mmol) en THF (10 mL) se añadió una solución de TBAF monohidrato (283 mg, 1,01 mmol) en THF (3,0 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc

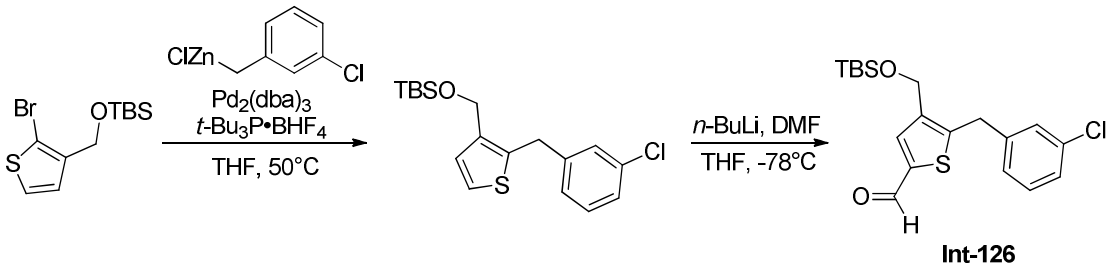
(60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 207mg (97%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,54 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,38 (dt, *J* = 7,5, 1,6 Hz, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 6,92 (s, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 4H), 3,53 (dt, *J* = 11,3, 7,8 Hz, 1H), 3,12 (dt, *J* = 11,3, 7,4 Hz, 1H), 1,86 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H).

Etapa 5: rac-5-Cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-{5-cloro-4-[2-(3-clorofenil)oxetan-2-il]-2-tienil}metanol (205 mg, 0,65 mmol) en DCM (20,0 mL) se añadió MnO_2 (565 mg, 6,50 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 14 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 188 mg (92%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,51

(s, 1H), 7,37 – 7,27 (m, 3H), 4,70 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 3,44 (dt, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 1H), 3,20 (dt, *J* = 11,4, 7,6 Hz, 1H).

Ejemplo 76: **4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-(3-clorobencil)tiofen-2-carbaldehído. Int-126**



Etapa 1: *ter*-Butil{[2-(3-clorobencil)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano.

Un tubo de reacción de microondas de 20 mL se cargó con [(2-bromo-3-tienil)metoxi](ter-butil)dimetilsilano (1,63 g, 5,30 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (194 mg, 0,21 mmol) y tri-*ter*-butilfosfonio tetrafluoroborato (123 mg, 0,42 mmol). Después de adición de THF (11,2 mL), el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por sellado con una tapa. Después de la mezcla se agitó durante 5 min a temperatura ambiente, 0,5 M de cloruro de 3-clorobencilzinc en THF (12,2 mL, 6,10 mmol) se añadió a la mezcla. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego la mezcla resultante se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con

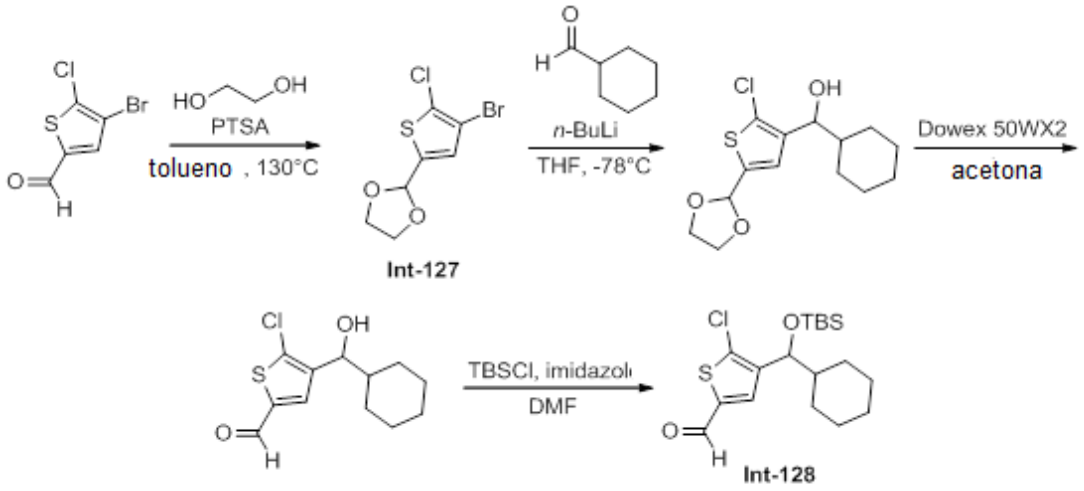
agua (50 mL) y salmuera. Después de secar sobre Na_2SO_4, la mezcla se filtró a través de un embudo de frita de vidrio y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,4g (76%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,17 – 7,10 (m, 3H), 7,04 (m, 2H), 6,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-(3-clorobencil)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de *ter*-butil{[2-(3-clorobencil)-3-tienil]metoxi}dimetilsilano (1,40 g, 3,97 mmol) en THF (30,0 mL) se añadió gota a gota 2,5 M *n*-BuLi en hexano (2,1 mL, 5,16 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 3 min. A la mezcla se añadió DMF (0,49 mL, 6,34 mmol) a -78 °C y la reacción se dejó agitar durante 10 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 10 min. La mezcla de reacción se añadió NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (15 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,75g (50%) del compuesto del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H), 7,16 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,20 (s, 2H), 0,99 (s, 9H), 0,16 (s, 6H).

Ejemplo 77: **2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano Int-127 y rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(ciclohexil)metil]-5-clorotiofen-2-carbaldehído Int-128**



Etapa 1: 2-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano.

A una solución de 4-bromo-5-clorotiofen-2-carbaldehído (4,1 g, 18 mmol) en tolueno (60 mL) se añadió 1,2-etanodiol (5,07 mL, 90,9 mmol) y ácido p-toluensulfónico monohidrato (0,17 g, 0,91 mmol) y luego la mezcla se calentó hasta reflujo con un aparato de Dean-Stark durante 3 h. Después de enfriar hasta

temperatura ambiente, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (100 mL) y agua (50 mL). La mezcla resultante se extrajo con hexano (150 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de sólido incoloro (rendimiento = 4,75 g). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,30 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H).

Etapa 2: rac-[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](ciclohexil)metanol.

2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,09 g, 4,04 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda de 50 mL de 2 bocas bajo una atmósfera de argón. THF (6,50 mL) se añadió y la reacción se enfrió a −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,80 mL, 4,50 mmol) se añadió gota a gota y la solución se agitó durante 30 min. Concurrentemente, tricloruro de cerio (1,00 g, 4,06 mmol) se colocó en un recipiente de base redonda de 2 bocas bajo una atmósfera de argón. THF (10,0 mL) se añadió y la suspensión se enfrió a −78 °C. Una especie litiada de 2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano se

añadió gota a gota rápidamente a la solución anterior y la solución se agitó durante 1 hora a −78 °C. Ciclohexancarboxaldehído (0,60 mL, 4,80 mmol) en THF (2,0 mL) se añadió gota a gota a la solución a −78 °C. La reacción se agitó durante 30 min a −78 °C. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc. Una emulsión se formó y se filtró a través de un taco de Celite. Las capas de filtrado se separaron y la capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% −30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar un aceite naranja (rendimiento = 622 mg). LCMS (FA): *m/z* = 303,1 (M+1)

Etapa 3: rac-5-Cloro-4-[ciclohexil(hidroxi)metil]tiofen-2-carbaldehído.

Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) se añadió a una solución de rac-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](ciclohexil)metanol (0,62 g, 2,04 mmol) en acetona (40 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 17 h. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el filtrado se concentró. El material crudo se purificó por gel de sílice ISCO (100% hexanos luego 20% EtOAc/hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título

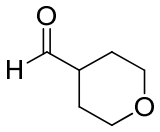
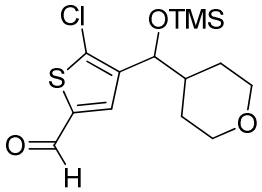
en forma de aceite amarillo (rendimiento = 338 mg). LCMS (FA): *m/z* = 259,1 (M+1)

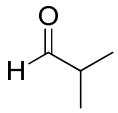
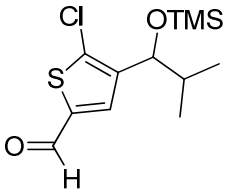
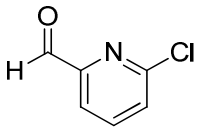
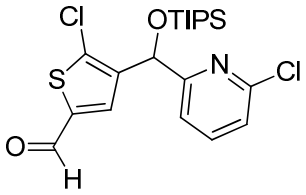
Etapa 4: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(ciclohexil)metil]-5-clorotiofen-2-carbaldehído.

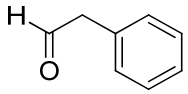
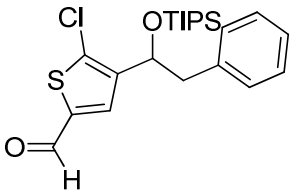
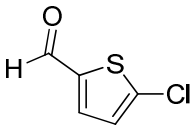
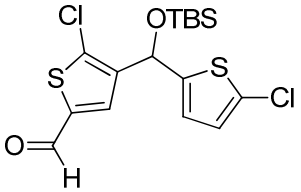
rac-5-Cloro-4-[ciclohexil(hidroxi)metil]tiofen-2-carbaldehído (338 mg, 1,31 mmol), 1H-imidazol (267 mg, 3,92 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (16,0 mg, 0,13 mmol) y DMF (10,0 mL) se combinaron en un recipiente de base redonda de 100 mL bajo una atmósfera de argón. La solución se enfrió a 0 °C. TBSCl (225 mg, 1,49 mmol) se añadió y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 5 h, 1H-imidazol (88,9 mg, 1,31 mmol) y TBSCl (98,4 mg, 0,65 mmol) se añadieron y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado, se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10% solución (x3), salmuera (x1), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar colorless oil (rendimiento = 386 mg). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,61 (s, 1H),

4,50 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 1,98 – 1,57 (m, 4H), 1,44 – 0,88 (m, 7H), 0,86 (s, 9H), 0,04 (s, 3H), –0,18 (s, 3H).

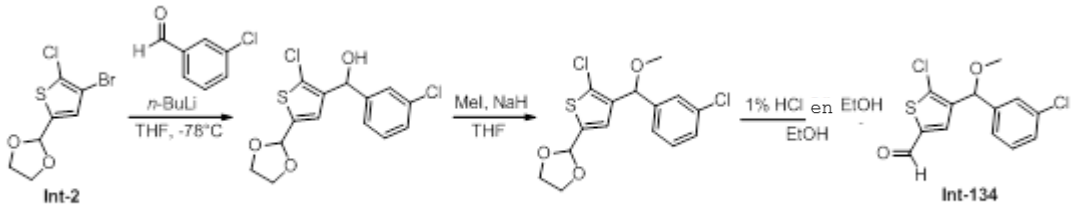
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se podían emplear en las etapas de reacción descritas. Etapa 4; Condición A: TMSCl/imidazol/DCM, B: TIPSCl/NaH/THF, C: TBSCl/imidazol/DMF.

Etapa 2 aldehído	Etapa 4 Condición	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
	**A**	 **Int-129**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,51 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,01 (dd, *J* = 11,5, 4,1 Hz, 1H), 3,94 (dd, *J* = 11,5, 3,4 Hz, 1H), 3,40 – 3,23 (m, 2H), 1,79 (dtq, *J* = 15,3, 7,5, 3,7 Hz, 2H), 1,49 – 1,33 (m, 2H), 1,25 – 1,16 (m, 1H), 0,03 (s, 9H),^{1}H RMN

	**A**	 **Int-130**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 1,88 (dq, *J* = 13,5, 6,7 Hz, 1H), 0,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H), 0,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H), 0,02 (s, 9H),^{1}H RMN
	**B**	 **Int-131**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 1,20 – 1,08 (m, 3H), 1,02 – 0,96 (m, 18H),^{1}H RMN

	**B**	 **Int-132**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,62 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,15 - 7,07 (m, 3H), 6,94 - 6,87 (m, 2H), 5,07 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J* = 13,2, 5,5 Hz, 1H), 2,89 (dd, *J* = 13,2, 6,8 Hz, 1H), 1,00 - 0,81 (m, 21H),^{1}H RMN
	**C**	 **Int-133**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,75 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 6,71 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 3,8, 1,1 Hz, 1H), 6,01 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,11 y - 0,00 (each s, total 6H),^{1}H RMN

Ejemplo 78: **rac-5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metoxi)metil]tiofen-2-carbaldehído Int-134**



Etapa 1: rac-2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metanol.

Un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se cargó con THF (20 mL) luego el recipiente se purgó con argón y se enfrió a −78 °C. A THF, 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,86 mL, 4,64 mmol se añadió gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. **Int-2** (1,0 g, 3,7 mmol) se añadió gota a gota a −78 °C. La solución se agitó durante 30 min a −78 °C. 3-Clorobenzaldehído (422 uL, 3,71 mmol) se añadió a la solución a la vez a −78 °C y se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 494 mg (40%) del compuesto

del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,16 – 7,02 (m, 4H), 6,78 (s, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 3,93 – 3,87 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 2H).

Etapa 2: rac-2-{5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}-1,3-dioxolano.

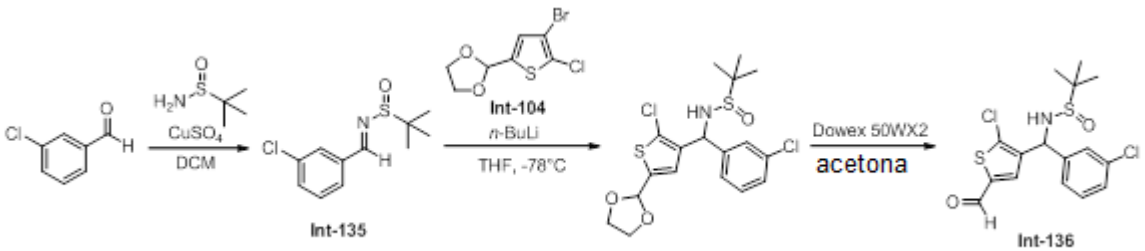
Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con rac-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metanol (490 mg, 1,48 mmol). A la mezcla THF (14,5 mL) y 60% NaH en aceite mineral (213 mg, 4,44 mmol) se añadieron a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se purgó con argón seguido por la adición de MeI (276 uL, 4,44 mmol) y se calentó a 50 °C durante 2 h. La solución se neutralizó con solución saturada de NH_4Cl y se extrajo con DCM (30 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 35% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 404 mg (79%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,21 – 7,04 (m, 4H), 6,79 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 3,98 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,82 (m, 2H), 3,23 (s, 3H).

Etapa 3: rac-5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metoxi)metil]tiofen-2-

carbaldehído.

rac-2-{5-Cloro-4-[(3-clorofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}-1,3-dioxolano (1,0 g, 2,9 mmol) se disolvió en 1% HCl (20 mL) en EtOH. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,8 g (90%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,61 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,19 – 7,05 (m, 4H), 5,26 (s, 1H), 3,26 (s, 3H).

Ejemplo 79: ***N*-[(*E*)-(3-Clorofenil)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida Int-135 y rac-*N*-[(2-Cloro-5-formil-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida. Int-136**



Etapa 1: *N*-[(*E*)-(3-Clorofenil)metilen]-2-metilpropan-2-

sulfinamida.

Sulfato de cobre (II) (2,9 g, 18,0 mmol) y 3-clorobenzaldehído (1,3 g, 9,1 mmol) se añadieron a una solución de 2-metil-2-propansulfinamida (1,0 g, 8,2 mmol) en DCM (16 mL) a temperatura ambiente. La suspensión resultante se dejó agitar durante 15 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y la torta filtrante se lavó con DCM. El filtrado se concentró y la mezcla cruda se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 1,32 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,54 (s, 1H), 7,86 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,69 (dt, *J* = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (ddd, *J* = 8,0, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 7,42 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H). LCMS (FA): *m/z* = 244,3 (M+H).

Etapa 2: rac-*N*-{[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metil}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Una solución de 2-(4-bromo-5-cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (900 mg, 3,30 mmol) en THF (30 mL) se enfrió hasta -78 °C y 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,66 mL, 4,15 mmol) se añadió gota a gota. Inmediatamente después de la una solución de N-[(E)-(3-clorofenil)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,97

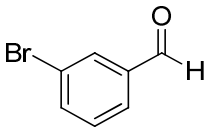
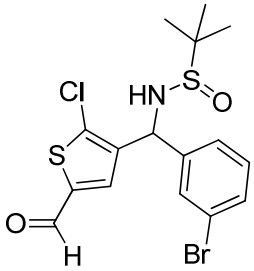
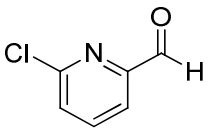
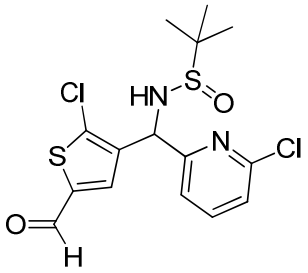
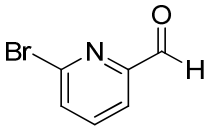
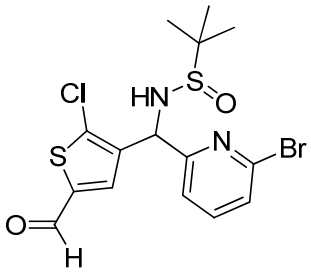
g, 3,97 mmol) en THF (4 mL) se añadió rápidamente a la mezcla de reacción. La solución resultante se dejó agitar durante 15 min a esa temperatura. Después de calentar hasta ~ 0 °C, la reacción se neutralizó por adición de agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 1,2 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,41 (d, *J* = 17,9 Hz, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 6,98 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 5,97 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 5,76 (dd, *J* = 7,5, 2,6 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,06 – 3,96 (m, 2H), 3,69 – 3,61 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 9H).

Etapa 3: rac-*N*-[(2-Cloro-5-formil-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

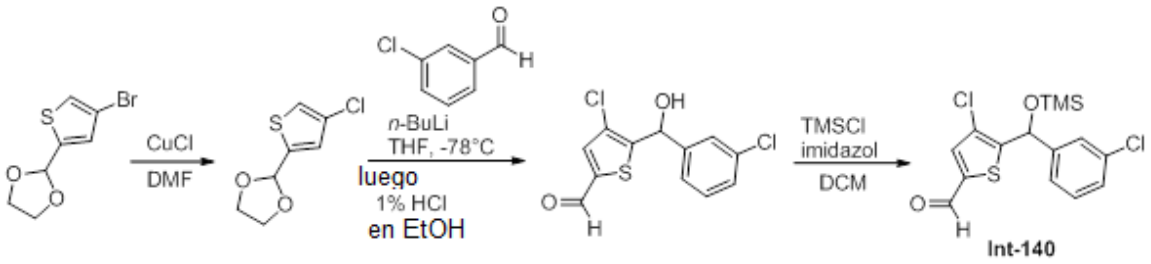
Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) se añadió a una solución de N-{[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](3-clorofenil)metil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,90 g, 2,10 mmol) en acetona (20 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el material crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para obtener el

compuesto del título (rendimiento = 750 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,75 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 7,34 – 7,27 (m, 3H), 5,78 (dd, *J* = 15,0, 3,1 Hz, 1H), 3,80 – 3,70 (m, 1H), 1,27 (s, 9H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
	 **Int-137**	LCMS (FA): *m/z* = 436,1 (M+H).
	 **Int-138**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,73 (s, 1H), 7,63 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 1,27 (s, 9H),^{1}H RMN
	 **Int-139**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,74 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,82 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 5,40 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 1,27 (s, 9H),^{1}H RMN

Ejemplo 80: **rac-4-Cloro-5-{(3-clorofenil)[(trimetilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído Int-140**



Etapa 1: 2-(4-Cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano.

2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,81 g, 12,0 mmol) se disolvió en DMF (3,0 mL) en un tubo de microondas y luego CuCl (1,66 g, 16,7 mmol) se añadió a esta solución. La reacción se calentó a 180 °C con agitación durante 90 min. El sólido se filtró y el sólido residual se lavó con DCM. El filtrado se vertió en 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (40 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,40g (61%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,12 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 2H), 4,07 – 4,00 (m, 2H).

Etapa 2: rac-4-Cloro-5-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]tiofen-2-carbaldehído.

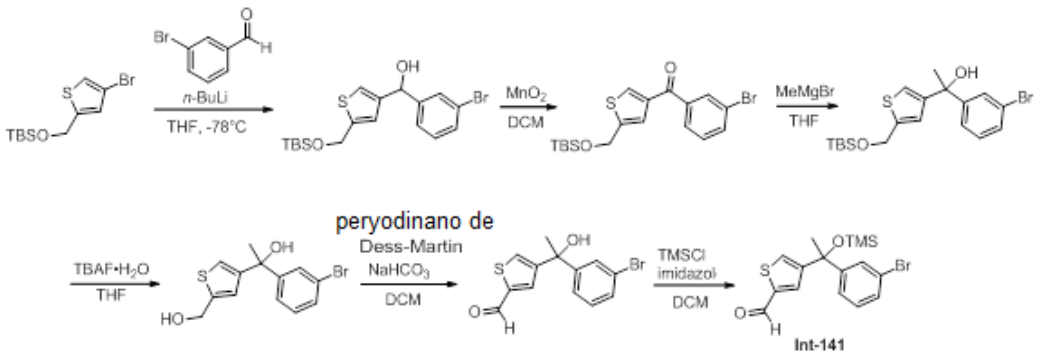
2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,44 mL, 3,59 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa en THF (40 mL) y luego se enfrió a -78 °C. 2-(4-Cloro-2-tienil)-1,3-dioxolano (489 mg, 2,57 mmol) se añadió a esta solución a -78 °C, luego 3-clorobenzaldehído (433 mg, 3,08 mmol) se añadió a la solución a la vez a -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 15 min. La solución se vertió en 60 ml solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y los residuos se disolvieron en 30 ml 1% HCl en MeOH con 5 ml de agua. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y se extrajo con DCM (30 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por columna ISCO (0% - 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 402 mg (55%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,75 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 - 7,40 (m, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 3H), 6,12 (s, 1H), 3,81 - 3,23 (br s, 1H).

Etapa 3: rac-4-Cloro-5-{(3-

clorofenil)[(trimetilsilil)oxi]metil}tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-4-cloro-5-[(3-clorofenil)(hidroxi)metil]tiofen-2-carbaldehído (0,42 g, 1,47 mmol) en DCM (25,0 mL) se añadió TMSCl (0,24 mL, 1,91 mmol) seguido por 1H-imidazol (0,20 g, 2,94 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron usando $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 296 mg (56%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,68 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,23 – 7,18 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 2H), 5,89 (s, 1H), -0,01 (s, 9H).

Ejemplo 81: **rac-4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}tiofen-2-carbaldehído. Int-141**



Etapa 1: rac-(3-Bromofenil)[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanol.

Virutas de magnesio (370 mg, 15,2 mmol) se pesaron en un recipiente de base redonda de 100 mL y el recipiente de reacción se purgó con argón seguido por adición de THF (8,0 mL). Un recipiente de base separada se cargó con [((4-bromotiofen-2-il)metoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (1,17 g, 3,81 mmol) y el sustrato se disolvió en THF (8,0 mL). Una alícuota de esta solución (0,1mL) se añadió en la suspensión de magnesio y la mezcla se calentó con un cañón de calor. El resto de la solución se añadió gota a gota en la suspensión de magnesio y la mezcla se agitó durante 2 h. Esta mezcla resultante se enfrió hasta a 0 °C con baño de hielo. A la solución de reactivo de Grignard se añadió gota a gota una solución de 3-bromobenzaldehído (704 mg, 3,81 mmol) en THF (40,0 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,28 g (82%) del compuesto del título en forma de un aceite

amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,21 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,77 (s, 1H), 5,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 4,80 (s, 2H), 2,18 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 2: (3-Bromofenil)[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanona.

A una solución de rac-(3-bromofenil)[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanol (934 mg, 2,26 mmol) en DCM (20,0 mL) se añadió MnO_2 (1,96 g, 22,6 mmol). La mezcla se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. La reacción luego se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío para obtener 881 mg (95%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,40 – 7,32 (m, 2H), 4,92 – 4,86 (m, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,13 (s, 6H).

Etapa 3: rac-1-(3-Bromofenil)-1-[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]etanol.

Un recipiente de base redonda se cargó con 3-bromofenil)[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]metanona (125 mg, 0,30 mmol) y el contenido se disolvió en THF (2,8 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C y 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (0,20 mL, 0,61 mmol) se añadió gota a gota durante 10 min. La reacción se agitó luego a 0 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (1,5 mL, 4,58 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. No se realizó otra purificación (100% de rendimiento asumido). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,61 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 – 4,77 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 4: rac-1-(3-Bromofenil)-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]etanol.

A una solución de rac-1-(3-bromofenil)-1-[5-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]etanol (0,92 g, 2,14

mmol) en THF (30,0 mL) se añadió TBAF hidrato (1,20 g, 4,28 mmol) luego se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 676 mg (100%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,62 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,16 – 7,12 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,75 (s, 2H), 1,90 (s, 3H), 1,87 – 1,67 (br s, 2H).

Etapa 5: rac-4-[1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]tiofen-2-carbaldehído.

Un recipiente de base redonda se cargó con rac-1-(3-bromofenil)-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]etanol (676 mg, 2,16 mmol) y el contenido se disolvió en DCM (20,0 mL). A la solución se añadió $NaHCO_3$ (544 mg, 6,48 mmol) seguido por Peryodinano de Dess-Martin (1,10 g, 2,59 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción luego se neutralizó por adición de $Na_2S_2O_3$ saturado, se

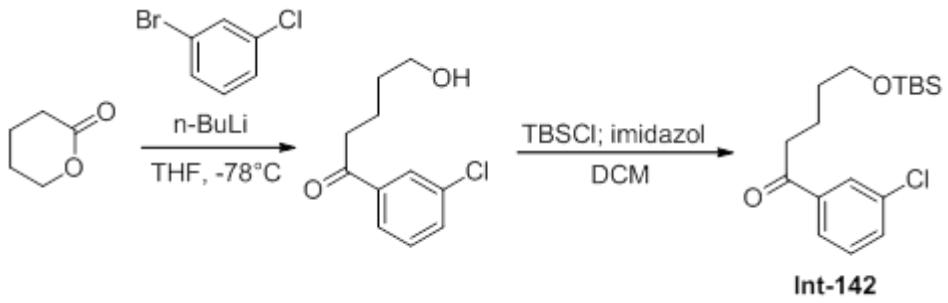
extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 396 mg (59%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 313,1 (M+1).

Etapa 6: rac-4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-4-[1-(3-bromofenil)-1-hidroxietil]tiofen-2-carbaldehído (396 mg, 1,27 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió 1H-imidazol (260 mg, 3,82 mmol) seguido por TMSCl (0,24 mL, 1,91 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó luego durante 3 h. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 mL) a temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 334 mg (68%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,82 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,27 – 7,23 (m, 1H), 7,17 (t,

J = 7,8 Hz, 1H), 1,94 (s, 3H), 0,03 (s, 9H).

Ejemplo 82: **5-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-clorofenil)pentan-1-ona. Int-142**



Int-142

Etapa 1: 1-(3-Clorofenil)-5-hidroxipentan-1-ona.

Un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se cargó con 3-clorobromobenceno (3 mL, 20 mmol) luego el recipiente se purgó con argón. El contenido se disolvió en THF (50 mL) y la solución se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (12,3 mL, 30,7 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de δ-valerolactona (2,37 mL, 25,5 mmol) en THF (2,0 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 min seguido por agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (15 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al

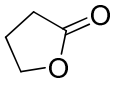
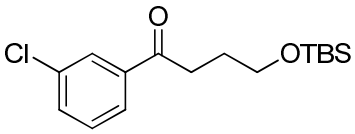
vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 5,0 g (90%) del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,67 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 3,00 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 1,85 – 1,80 (m, 2H), 1,67 – 1,62 (m, 2H).

Etapa 2: 5-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-clorofenil)pentan-1-ona.

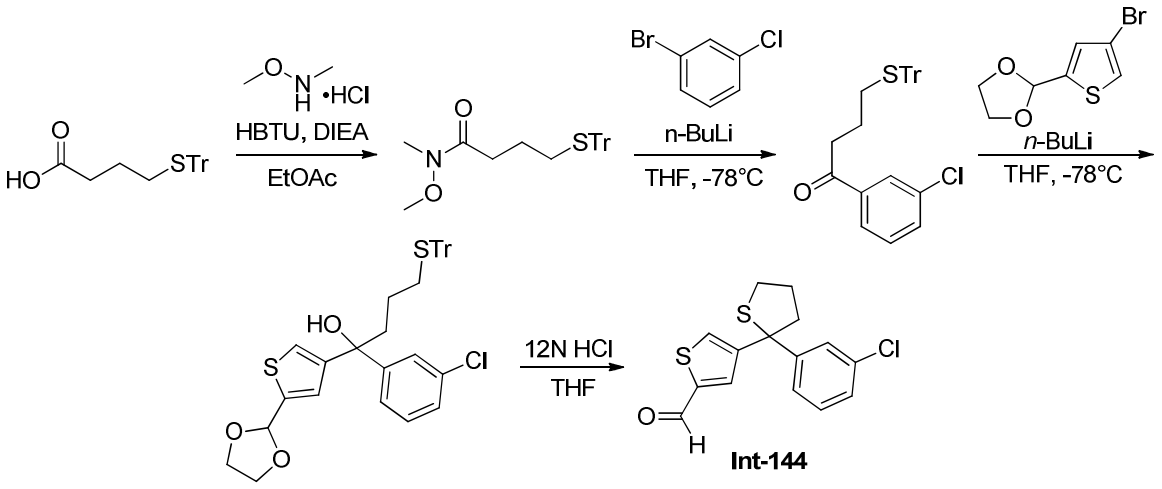
Un recipiente de base redonda de 250 mL se cargó con 1-(3-clorofenil)-5-hidroxipentan-1-ona (5,0 g, 22 mmol), luego el recipiente se purgó con argón. El contenido se disolvió en DCM (100 mL), luego 1H-imidazol (2,45 g, 36,0 mmol) se añadió seguido por la adición de TBSCl (4,70 g, 31,2 mmol) a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (15 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 7,0 g (90%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,92 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52

(d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 3,66 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,98 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,86 – 1,74 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 3H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Material de partida	**Nombre del compuesto / N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-143**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,49 (m, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,03 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,94 (p, *J* = 6,4 Hz, 2H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H), ^{1}H RMN

Ejemplo 83: **rac-2-(3-Clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bitiofen-5'-carbaldehído. Int-144**



Etapa 1: *N*-Metoxi-N-metil-4-(tritilsulfanil)butanamida.

A una solución de ácido 4-(tritilsulfanil)butanoico (5,91 g, 16,3 mmol) y clorhidrato de N,O-dimetilhidroxilamina (2,06 g, 21,1 mmol) en DMF (96,4 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (11,4 mL, 65,2 mmol) y hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (6,76 g, 17,8 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se dividió entre 50 mL agua/50 mL salmuera y 250 mL de EtOAc. La capa orgánica se separó y se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3x110 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 7,43 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,43 (d, J = 7,5 Hz, 5H), 7,36 -

7,18 (m, 10H), 3,65 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 2,25 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,74 (p, J = 7,2 Hz, 2H); LCMS (FA): *m/z*=428,1 (M+H+Na)

Etapa 2: 1-(3-Clorofenil)-4-(tritilsulfanil)butan-1-ona.

A una solución de N-metoxi-N-metil-4-(tritilsulfanil)butanamida (6,93 g, 13,9 mmol) en THF (36,2 mL) a 0 °C bajo argón se añadió 0,5 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (33,4 mL, 16,7 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 15 min. Luego el baño frío se removió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 min. La reacción se neutralizó con adición de NH_4Cl saturado. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 6% de EtOAc en hexano como eluyente) para dar 5,03 g (80%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,85 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,44 - 7,36 (m, 7H), 7,30 - 7,23 (m, 10H, se superpone con CDCl3), 7,23 - 7,17 (m, 3H), 2,87 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 1,80 (p, *J* = 7,0 Hz, 2H);

LCMS (FA): *m/z*=479,1 (M+1+Na)

Etapa 3: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-(tritilsulfanil)butan-1-ol.

Un recipiente de 3 bocas de 500 mL secado en horno equipado con septo, barra de agitación y llave de paso de 3 vías con balón de argón se purgó con argón. THF (55,6 mL) se añadió en el recipiente y se enfrió a -78 °C con baño de hielo seco/acetona. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (5,34 mL, 13,3 mmol) se añadió y la mezcla se agitó 3 min. A la mezcla se añadió por corriente constante rápida una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (3,14 g, 13,3 mmol) en THF (22,5 mL) y se agitó durante 3 min a -78 °C. A la mezcla naranja se añadió gota a gota una solución de 1-(3-clorofenil)-4-(tritilsulfanil)butan-1-ona (5,08 g, 11,1 mmol) en THF (15,0 mL) a -78 °C y la solución naranja resultante se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (30 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 - 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 4,01 g del compuesto del título en forma de espuma

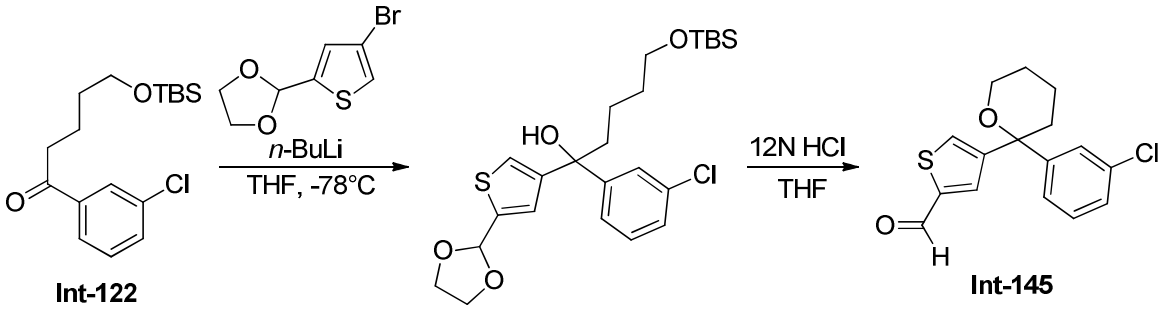
amarilla (15% de otro isómero presente, rendimiento general del 50%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,41 – 7,33 (m, 6H), 7,29 – 7,22 (m, 13H, se superpone con CDCl3), 7,22 – 7,16 (m, 5H), 7,11 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 2,20 – 2,13 (m, 2H), 2,11 – 2,05 (m, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,20 (m, 1H).

Etapa 4: rac-2-(3-Clorofenil)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bitiofen-5'-carbaldehído.

A rac-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-(tritilsulfanil)butan-1-ol (4,01 g, 6,54 mmol) se añadió lentamente TFA (9,57 mL, 124 mmol) y la solución roja-anaranjada resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se neutralizó con 50 mL de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. La capa orgánica se lavó con $NaHCO_3$ saturado (2x50 mL). La fase acuosa se volvieron a lavar con EtOAc (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El aceite granular rojo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0 – 15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,61 g (73%) del compuesto del título en forma de un aceite anaranjado. ^{1}H RMN (400 MHz,

cloroformo-d) δ 9,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,63 – 7,60 (m, 1H), 7,58 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 2H), 3,15 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,66 – 2,58 (m, 2H), 2,14 – 2,04 (m, 2H). LCMS (FA): *m/z*=309,0 (M+H).

Ejemplo 84: **rac-4-[2-(3-Clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]tiofen-2-carbaldehído. Int-145**



Int-122

Int-145

Etapa 1: rac-5-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pentan-1-ol.

Un recipiente de base redonda de 250 mL de 2 bocas se cargó con THF (125 mL) luego el recipiente se purgó con argón y se enfrió a −78 °C. A THF, 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (4,68 mL, 11,7 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. 2-(4-Bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (2,38 g, 10,1 mmol) se añadió gota a gota

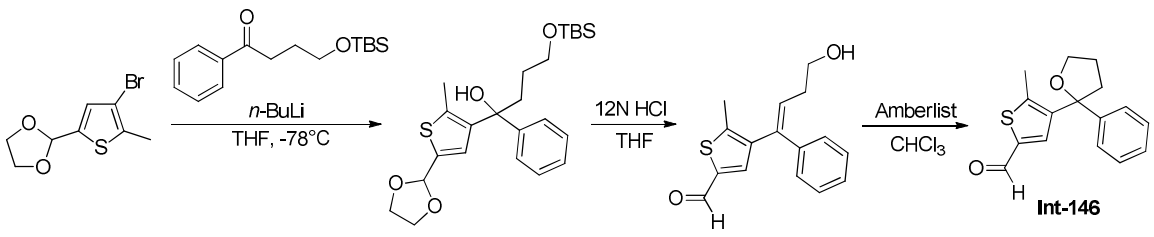
a −78 °C. La solución se agitó durante 30 min a −78 °C. Int-142 (2,55 g, 7,80 mmol) se añadió a la solución a la vez a −78 °C y se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (75 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 3,1g (82%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,44 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 4H), 7,03 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 3H), 4,02 – 3,94 (m, 2H), 3,58 (t, *J* = 6,2 Hz, 2H), 2,20 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 1,57 – 1,46 (m, 2H), 1,45 – 1,32 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (s, 6H).

Etapa 2: rac-4-[2-(3-Clorofenil)tetrahidro-2*H*-piran-2-il]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-5-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]pentan-1-ol (533 mg, 1,10 mmol) en THF (4,0 mL) se añadió 12 M de HCl (12,0 mL) se añadió y la mezcla de reacción se calentó a 68 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se dejó hasta temperatura ambiente y se vertió en una solución de Na_2CO_4 (9,75 g) en 100 mL de agua. La capa acuosa se extrajo con

EtOAc (15 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se concentraron al vacío y se purificaron por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 233 mg (69%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,27 – 7,18 (m, 3H), 3,80 – 3,63 (m, 2H), 2,24 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,79 – 1,69 (m, 2H), 1,68 – 1,59 (m, 2H).

Ejemplo 85: **rac-5-Metil-4-(2-feniltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído. Int-146**



Etapa 1: rac-4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol.

A un recipiente de base redonda se añadió THF (12,0 mL) y 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,87 mL, 4,67 mmol). La solución se enfrió a -78 °C y 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,07 g, 4,31 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 minute. 4-{[*ter*-

butil(dimetil)silil]oxi}-1-fenilbutan-1-ona (1,00 g, 3,59 mmol) en THF (5,0 mL) luego se añadió rápidamente por medio de una jeringa y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,27 g (79%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,38 – 7,33 (m, 2H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,17 – 4,08 (m, 2H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,67 – 3,59 (m, 2H), 3,42 (s, 1H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,65 – 1,52 (m, 2H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

Etapa 2: rac-4-[(1*Z*)-4-Hidroxi-1-fenilbut-1-en-1-il]-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

A un recipiente de base redonda se añadió rac-4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol (1,27 g, 2,84 mmol) en THF (5,0 mL). 12 M de HCl en agua (2,0 mL, 24 mmol) se añadió y la solución se calentó hasta reflujo durante 1 hora. La reacción

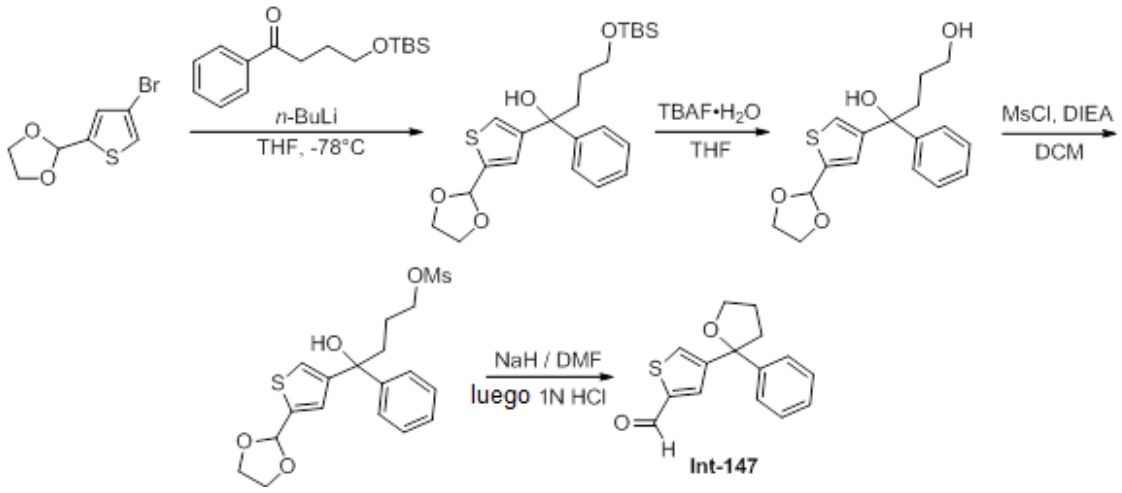
luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. No purification was done para dar el compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* = 273,3 (M+H)

Etapa 3: rac-5-Metil-4-(2-feniltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

rac-4-[(1*Z*)-4-Hidroxi-1-fenilbut-1-en-1-il]-5-metiltiofen-2-carbaldehído (773 mg, 2,84 mmol) se disolvió en cloroformo (20,0 mL) y resina de intercambio iónico Amberlist 15 (2 g) se añadió y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 7 h. La reacción luego se filtró para remover resina, se enjuagó con DCM y se concentró hasta sequedad. La reacción se detuvo antes de completar el consumo de material de partida para evitar la descomposición del producto. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 261 mg (34%, durante 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,78 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 4H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 2,61 – 2,44 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,06 – 1,94 (m,

2H).

Ejemplo 86: **rac-4-(2-Feniltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído. Int-147**



Etapa 1: rac-4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol.

A un recipiente de base redonda se añadió THF (20,0 mL) y 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (3,57 mL, 8,92 mmol). La mezcla se enfrió a -78 °C y 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,94 g, 8,23 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min. 4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-fenilbutan-1-ona (1,91 g, 6,86 mmol) en THF (10,0 mL) luego se añadió rápidamente por medio de una jeringa y la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó con

NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 2,57 g (86%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 2H), 7,24 – 7,18 (m, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,67 – 3,61 (m, 2H), 2,43 – 2,28 (m, 2H), 1,62 – 1,52 (m, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 2: rac-1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutano-1,4-diol.

rac-4-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutan-1-ol (2,56 g, 5,89 mmol) en THF (50,0 mL) se añadió TBAF hidrato (1,98 g, 7,07 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. A la reacción se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,68 g (89%) del

compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,35 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,20 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,69 – 3,62 (m, 2H), 3,13 (s, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 2H), 1,71 (s, 1H), 1,66 – 1,49 (m, 2H).

Etapa 3: rac-4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxi-4-fenilbutil metansulfonato.

A una solución de rac-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-fenilbutano-1,4-diol (0,69 g, 2,14 mmol) en DCM (20 mL) enfriado hasta 0 °C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,56 mL, 3,21 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (182 uL, 2,36 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. No se realizó otra purificación para dar el compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* = 399,2 (M+H)

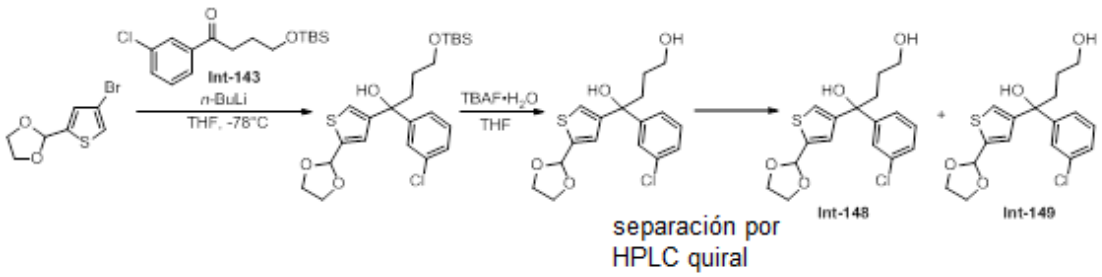
Etapa 4: rac-4-(2-Feniltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-

hidroxi-4-fenilbutil metansulfonato (853 mg, 2,14 mmol) en THF (15,0 mL) y DMF (5,0 mL) se añadió 60% NaH en aceite mineral (128 mg, 3,21 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo luego se disolvió en acetona (15,0 mL) y a la solución se añadió agua (7,0 mL) seguido por 1,0 M de HCl (0,6 mL, 0,6 mmol) a temperatura ambiente. La solución resultante se agitó luego durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 414 mg (75%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,56 – 7,54 (m, 1H), 7,45 – 7,41 (m, 2H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 2H), 2,56 – 2,49 (m, 2H), 2,09 – 1,94 (m, 2H).

Ejemplo 87: **(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol o 1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol (pico 1) Int-148 y**

(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol o (1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol (pico 2) Int-149



Etapa 1: rac-4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butan-1-ol.

THF (20,0 mL) se añadió en un recipiente de 2 bocas de 250 mL bajo atmósfera de argón y se enfrió a −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,92 mL, 4,79 mmol) se añadió en THF. A la mezcla se añadió rápidamente gota a gota una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,13 g, 4,79 mmol) en THF (8,0 mL) y la mezcla se agitó durante 3 min a −78 °C. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de Int-143 (1,25 g, 3,99 mmol) en THF (5 mL, 60 mmol) a −78 °C y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10%

– 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,44 g del compuesto del título (71%) aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 2H), 7,27 – 7,21 (m, 1H), 7,08 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,02 – 3,93 (m, 2H), 3,93 – 3,84 (m, 2H), 3,52 (tt, J = 10,0, 5,1 Hz, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 1,53 – 1,38 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 0,83 (s, 9H), –0,02 (s, 3H), –0,03 (s, 3H).

Etapa 2: rac–1–(3–Clorofenil)–1–[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil]butano–1,4–diol.

A una solución de rac–4–{[*ter*–butil(dimetil)silil]oxi}–1–(3–clorofenil)–1–[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil]butan–1–ol (1,43 g, 2,80 mmol) en THF (40,0 mL) se añadió TBAF monohidrato (941 mg, 3,37 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 min. La reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y luego la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 935mg (89%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,38 (d, J = 1,4 Hz,

1H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,7, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,40 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,41 – 3,30 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,9, 6,9, 5,4 Hz, 2H), 1,48 – 1,35 (m, 1H), 1,28 – 1,14 (m, 1H).

Etapa 3: (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol y (1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol.

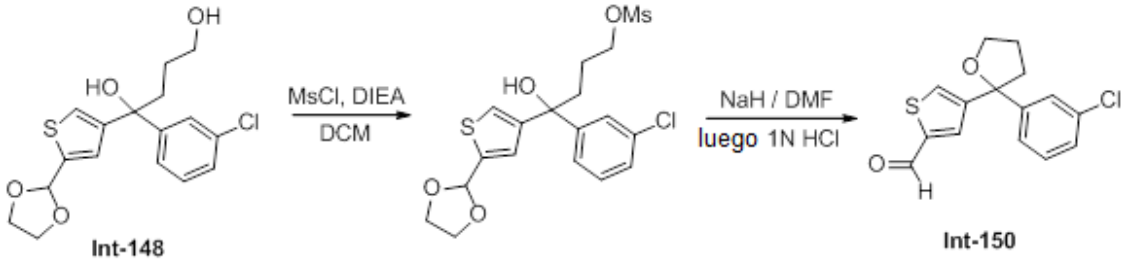
rac-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol se separó en enantiómeros por HPLC quiral (columna quiral IB 4,6X50 mm, 70/10/20/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA 1,3 mL/min) para dar pico 1: 381 mg (41%) >98%ee y pico 2: 398 mg (43%) >98%ee.

pico 1: (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol o (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,8, 6,8, 5,4 Hz, 2H), 1,49 – 1,35

(m, 1H), 1,29 – 1,16 (m, 1H).

pico 2: (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol o (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,48 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,27 (m, 2H), 7,24 (dt, *J* = 6,8, 2,1 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,39 (t, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,40 – 3,32 (m, 2H), 2,14 (tq, *J* = 13,7, 6,8, 5,3 Hz, 2H), 1,49 – 1,35 (m, 1H), 1,29 – 1,15 (m, 1H).

Ejemplo 88: **4-[(2*S*)-2-(3-Clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído o 4-[(2*R*)-2-(3-Clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído. Int-150**



Etapa 1: (4*S*)-4-(3-Clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxibutil metansulfonato o (4*R*)-4-(3-

Clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxibutil metansulfonato (pico 1).

A una solución de (1*S* o 1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]butano-1,4-diol (Int-148, 375 mg, 1,06 mmol) (pico 1) en DCM (10,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,28 mL, 1,59 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0,09 mL, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g, eluyendo con 5% de EtOAc en DCM durante 3 min, luego gradiente a 20% de EtOAc en DCM durante 15min, 40 mL/min de flujo) para dar 372mg (81%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. LCMS (AA): *m/z* = 433,0 (M+H).

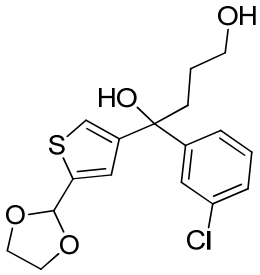
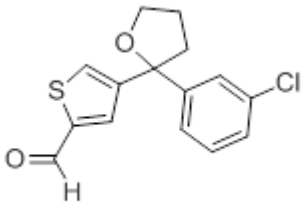
Etapa 2: 4-[(2*S*)-2-(3-Clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído o 4-[(2*R*)-2-(3-Clorofenil)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de (4*S* o 4*R*)-4-(3-clorofenil)-4-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-4-hidroxibutil metansulfonato (368

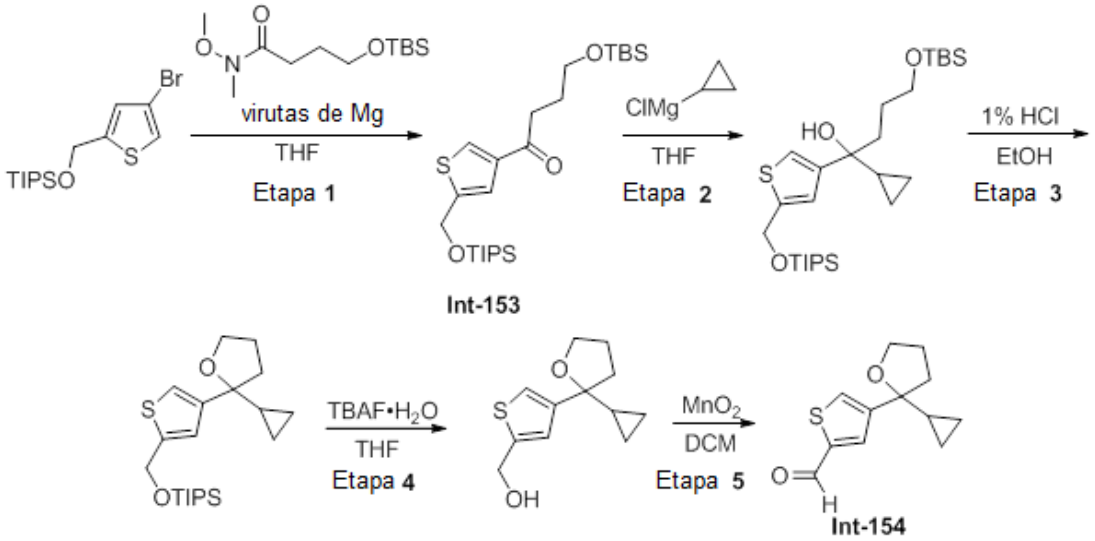
mg, 0,85 mmol) en DMF (5,5 mL) se añadió 60% NaH en aceite mineral (51,0 mg, 1,28 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en acetona (6,0 mL, 81,7 mmol). A la solución se añadió agua (3,0 mL) seguido por 1,0 M de HCl en agua (0,30 mL, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 128mg (51%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,70 – 2,61 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,98 – 1,82 (m, 2H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del

material de partida enumerado:

Material de partida	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
 **Int-151**	 Pico 2 **Int-152**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,85 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,42 (dt, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,37 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,28 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,40 (dt, J = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 2H). LCMS (AA): m/z = 293,0 (M+H).

Ejemplo 89: **4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ona Int-153 y rac-4-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído Int-154**



Etapa 1: 4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ona.

Un recipiente de base redonda con condensador se cargó con virutas de magnesio (204 mg, 8,39 mmol) y se purgó con argón. Al recipiente de reacción se añadió THF (1,70 mL) seguido por 1,2-dibromoetano (30,1 uL, 0,35 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se calentó con un cañón de calor varias veces hasta observar constantemente pequeñas burbujas de metal Mg. Después de la observación de pequeñas burbujas, se añadió

[(4-bromo-2-tienil)metoxi](triisopropil)silano (2,44 g, 6,99 mmol) en THF (12,2 mL) a la suspensión de magnesio y la mezcla se agitó durante 4 h a 40 °C. Esta solución de Grignard se enfrió hasta temperatura ambiente y se usó en la siguiente reacción.

A una solución de 4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-*N*-metoxi-*N*-metilbutanamida (1,33 g, 5,08 mmol) en THF (30,0 mL) se añadió a la solución de Grignard anterior (13,0 mL, 6,10 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de EtOAc en hexano) para dar 1,79 g (75%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,94 (s, 2H), 3,68 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 2H), 1,23 – 1,02 (m, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: rac-4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-ciclopropil-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ol.

A una solución de 4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ona (202 mg, 0,43 mmol) en THF (1,8 mL) se añadió 0,5 M de bromuro de ciclopropilmagnesio en THF (2,41 mL, 1,21 mmol) a 0 °C y luego la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% de EtOAc en hexano) para obtener 186 mg (84%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,01 (s, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,64 – 3,49 (m, 2H), 2,79 (s, 1H), 2,04 – 1,91 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,59 – 1,51 (m, 2H), 1,18 – 0,97 (m, 22H), 0,85 (s, 9H), 0,43 – 0,33 (m, 2H), 0,34 – 0,24 (m, 2H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 3: rac-{[4-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-2-tienil]metoxi}(triisopropil)silano.

A una solución de rac-4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-ciclopropil-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-

tienil)butan-1-ol (186 mg, 0,36 mmol) en EtOH (3,1 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (3,11 mL, 0,38 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró al vacío para remover EtOH. Al residuo se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% de EtOAc en hexano) para dar 103 mg (75%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,13 (s, 1H), 6,93 (s, 1H), 4,90 (s, 2H), 3,75 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,83 (m, 2H), 1,81 – 1,66 (m, 1H), 1,30 – 0,95 (m, 22H), 0,43 – 0,22 (m, 4H).

Etapa 4: rac-[4-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-2-tienil]metanol.

A una solución de rac-{[4-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-2-tienil]metoxi}(triisopropil)silano (99,9 mg, 0,26 mmol) en THF (5,46 mL) se añadió TBAF hidrato (88,0 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc

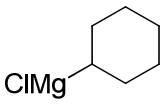
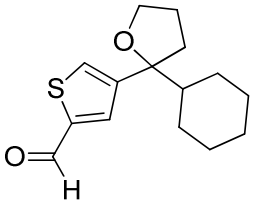
en hexano) para dar 54,5 mg (93%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,09 (s, 1H), 6,97 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,96 – 3,85 (m, 2H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,11 – 1,81 (m, 3H), 1,74 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,27 – 1,19 (m, 1H), 0,50 – 0,35 (m, 4H).

Etapa 5: rac-4-(2-Ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)tiofen-2-carbaldehído.

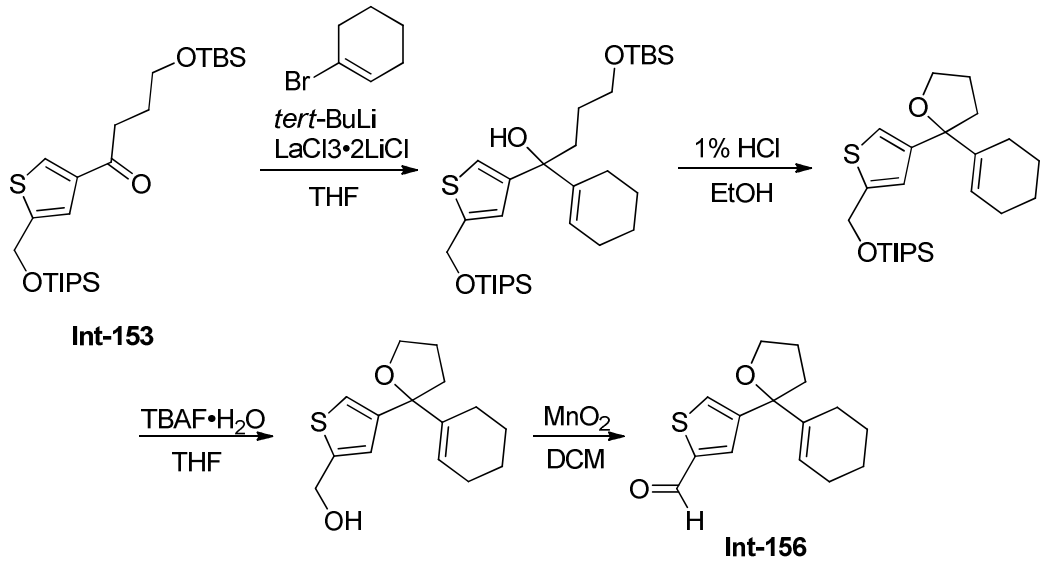
A una solución de rac-[4-(2-ciclopropiltetrahidrofuran-2-il)-2-tienil]metanol (54,5 mg, 0,24 mmol) en DCM (9,0 mL) se añadió Mn_2O (211 mg, 2,43 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexano) para dar 53,3 mg (98%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,91 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 2H), 2,23 – 1,97 (m, 3H), 1,95 – 1,80 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 0,57 – 0,35 (m, 4H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó

usando métodos similares a los descritos con anterioridad a partir del material de partida enumerado.

Etapa 2 Reactivo de Grignard	**Nombre del compuesto / N.°**	**Datos de caracterización**
	 **Int-155**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,89 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 3,91 (q, *J* = 7,5, 7,1 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 12,1, 8,0, 4,0 Hz, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,98 – 1,80 (m, 2H), 1,80 – 1,51 (m, 5H), 1,34 – 1,11 (m, 3H), 1,09 – 0,85 (m, 3H), 0,77 (qd, *J* = 12,7, 3,4 Hz, 1H).

Ejemplo 90: **rac-4-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído. Int-156**



Etapa 1: rac-4-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-1-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ol.

A una solución de 1-bromo-1-ciclohexeno (880 uL, 7,85 mmol) en THF (15 mL) se añadió 1,70 M de *ter*-BuLi en pentano (9,24 mL, 15,7 mmol) a -78 °C y la reacción se agitó durante 1 hora a la misma temperatura. A un recipiente separado, 4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ona (Int-xxx) (616 mg, 1,31 mmol) se añadió seguido por 0,6 M de complejo de cloruro de lantano (III) y cloruro de bis(litio) en THF (1,09 mL, 0,65 mmol) y la mezcla de reacción se agitó

durante 1 hora. La solución resultante litiada de ciclohexeno se añadió a la cetona a 0 °C. Después de agitar durante 30 min a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de EtOAc en hexano) para dar 662 mg (91%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,00 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 5,90 – 5,84 (m, 1H), 4,84 (s, 2H), 3,59 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 2,80 (s, 1H), 2,07 – 1,98 (m, 4H), 1,99 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,79 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 4H), 1,17 – 0,93 (m, 21H), 0,84 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapa 2: rac-({4-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}metoxi)(triisopropil)silano.

A una solución de rac-4-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-1-(ciclohex-1-en-1-il)-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)butan-1-ol (662 mg, 1,20 mmol) en EtOH (10,3 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (10,3 mL, 1,24 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se concentró al vacío para remover EtOH. Al residuo se añadió

agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% de EtOAc en hexano) para obtener 291 mg (58%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 6,96 (s, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,76 – 5,70 (m, 1H), 4,88 (s, 2H), 3,88 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 2,07 – 1,98 (m, 2H), 1,95 – 1,79 (m, 4H), 1,53 – 1,46 (m, 4H), 1,19 – 0,98 (m, 21H).

Etapa 3: rac-{4-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}metanol.

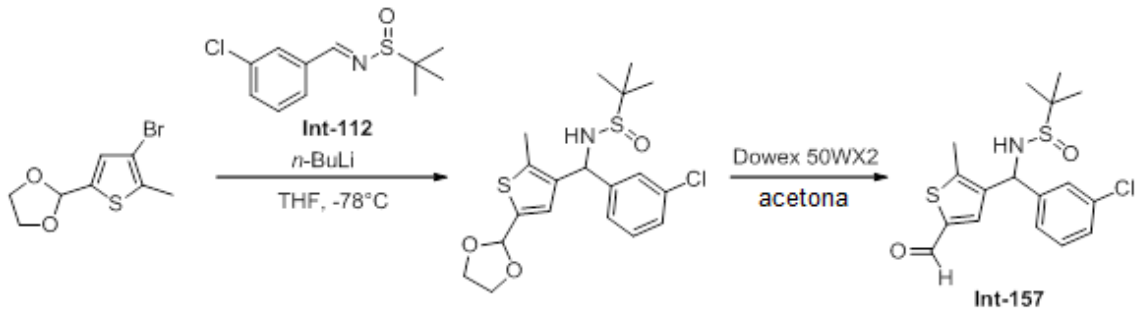
A una solución de rac-({4-[2-(ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}metoxi)(triisopropil)silano (339 mg, 0,81 mmol) en THF (17 mL) se añadió TBAF hidrato (270 mg, 0,97 mmol) a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en hexano) para dar 193 mg (91%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,07 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 4,79 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,93 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,27

– 2,11 (m, 2H), 2,11 – 2,04 (m, 2H), 2,02 – 1,84 (m, 4H), 1,76 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 4H).

Etapa 4: rac-4-[2-(Ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de rac-{4-[2-(ciclohex-1-en-1-il)tetrahidrofuran-2-il]-2-tienil}metanol (192 mg, 0,73 mmol) en DCM (26,9 mL) se añadió MnO_2 (634 mg, 7,29 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexano) para dar 176 mg (92%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,89 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,62 – 7,53 (m, 1H), 5,87 – 5,76 (m, 1H), 3,95 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 3H), 2,06 – 1,83 (m, 4H), 1,64 – 1,52 (m, 4H).

Ejemplo 91: **rac-*N*-[(3-Clorofenil)(5-formil-2-metil-3-tienil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida. Int-157**



Etapa 1: rac-*N*-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metil}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Una solución de 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (3,1 g, 12,0 mmol) en THF (6 mL) se añadió gota a gota a una solución de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (5,91 mL, 14,8 mmol) en THF (60 mL) a −78 °C. Inmediatamente después de completar la adición, la N-[(E)-(3-clorofenil)metilen]-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,0 g, 12,0 mmol) se añadió gota a gota como una solución en THF (6 mL). La mezcla resultante se dejó agitar 30 min a −78 °C y luego se dejó calentar hasta casi temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con agua y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el

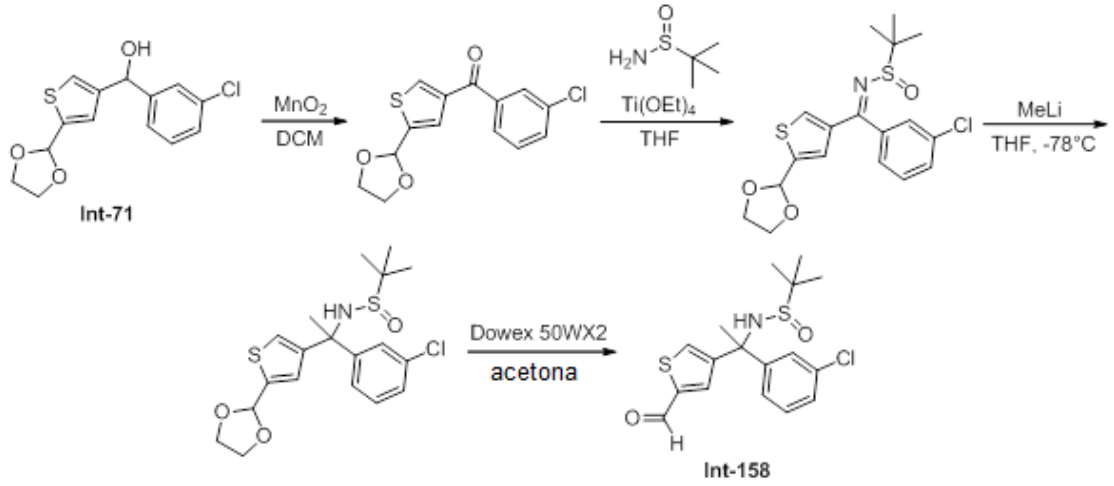
compuesto del título (rendimiento = 3,8 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,39 y 7,33 (cada s, cada 0,5H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 6,95 y 6,89 (cada s, cada 0,5H), 5,96 y 5,93 (cada s, cada 0,5H), 5,61 (d, *J* = 1,8 Hz, 0,5H), 5,60 (d, *J* = 2,7 Hz, 0,5H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,64 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,5H), 3,49 (s, 0,5H), 2,49 y 2,47 (cada s, cada 1,5H), 1,25 y 1,24 (cada s, cada 4,5H).

Etapa 2: rac-*N*-[(3-Clorofenil)(5-formil-2-metil-3-tienil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Dowex 50WX2-200 (H) (3,80 g) se añadió a una solución de rac-*N*-{(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (3,80 g, 9,20 mmol) en acetona (80 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el material crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 3,26 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,79 y 9,77 (cada s, cada 0,5H), 7,65 y 7,57 (cada s, cada 0,5H), 7,42 – 7,39 (m, 0,5H), 7,37 – 7,34 (m, 0,5H), 7,34 – 7,25 (m, 3H), 5,67 y 5,66 (cada s, cada 0,5H), 3,75 (d, *J* = 2,2 Hz, 0,5H), 3,58 (d, *J* = 2,5 Hz, 0,5H), 2,59 y 2,58 (cada s, cada 1,5H), 1,29

y 1,29 (cada s, cada 4,5H).

Ejemplo 92: **rac-*N*-[1-(3-Clorofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida. Int-158**



Etapa 1: (3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona.

A una solución de Int-71 (1,8 g, 6,10 mmol) en DCM (54,5 mL) se añadió MnO_2 (5,80 g, 66,7 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. La reacción luego se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,7 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,70 (dt, *J* = 7,7, 1,3 Hz, 1H), 7,64 – 7,61 (m, 1H), 7,56 (ddd, *J* = 8,0, 2,1, 1,1 Hz, 1H), 7,43 (t, *J* = 7,8 Hz,

1H), 6,11 (s, 1H), 4,20 – 4,11 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H).

Etapa 2: *N*-{(*E*)-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (1,70 g, 5,77 mmol) se añadió a una solución de $Ti(OEt)_4$ (5,30 g, 23,2 mmol) en THF (23 mL) bajo una atmósfera de argón. 2-metil-2-propansulfinamida (1,10 g, 9,08 mmol) luego se añadió y la solución se calentó a 74 °C durante 3 h. Más 2-metil-2-propansulfinamida (0,46 g, 3,80 mmol) se añadió y la solución se agitó a 80 °C durante 5 h más. La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y la mezcla se vertió en un volumen igual de salmuera mientras se agitaba rápidamente. La suspensión resultante se filtró a través de un filtro de frita medio y la torta filtrante se lavó con EtOAc. El filtrado se transfirió a un embudo de separación donde la capa orgánica se lavó con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron con EtOAc (1x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 2,1 g). ^1H RMN (400 MHz,

cloroformo-*d*) δ 7,63 (s, 1H), 7,55 – 7,28 (m, 5H), 6,09 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 4,00 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Etapa 3: rac-*N*-{1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

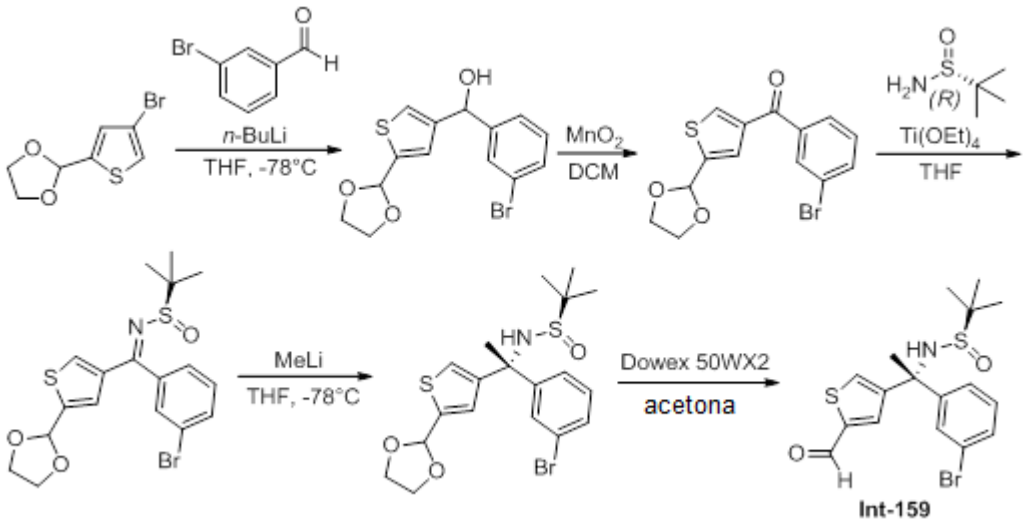
1,6 M de MeLi en éter (4,12 mL, 6,60 mmol) se añadió gota a gota a una solución de *N*-{(*E*)-(3-clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,10 g, 5,28 mmol) en THF (20 mL) a -78 °C y la solución resultante se dejó agitar durante 40 min. Después de la reacción se calentó hasta 0 °C, la mezcla se diluyó con éter y se neutralizó con agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2,1 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,40 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 4: rac-*N*-[1-(3-Clorofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Dowex 50WX2-200 (H) (1,0 g) se añadió a una solución de rac-*N*-{1-(3-clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,10 g, 5,07 mmol) en acetona (39 mL) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 1 hora. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el filtrado se concentró al vacío. El material crudo se purificó por gel de sílice (columna de 40g ISCO; hex luego 0-75% EtOAc/hex) para dar 1,8 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,37 – 7,35 (m, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 3,81 (s, 1H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 93: **[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona**

Int-159



Etapa 1: rac-(3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol.

Un recipiente de base redonda de 500 mL de 2 bocas secado en horno bajo nitrógeno se cargó con THF (200 mL) y se enfrió hasta −70 °C. Una solución de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (21,3 mL, 53,2 mmol) se añadió. A la solución enfriada se añadió 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (10,0 g, 42,5 mmol) en THF (10 mL) en pequeñas porciones manteniendo la temperatura interna a menos de −70 °C. La mezcla se agitó durante 5 min. Luego una solución de 3-bromobenzaldehído (4,96 mL, 42,5 mmol) en THF (10 mL) se añadió rápidamente en una única porción. La temperatura interna aumentó hasta −45 °C. La mezcla resultante se agitó durante 5 min. Luego $NaHCO_3$ saturado se añadió lentamente para neutralizar la reacción.

La solución se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con salmuera, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron, se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (eluyendo con gradiente de EtOAc/hexanos) para dar 9,27 g (64%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 343,2 (M+H).

Etapa 2: (3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona.

Un recipiente de base redonda de 500 mL se cargó con rac-(3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (9,00 g, 26,4 mmol) en DCM (200 mL). MnO_2 (22,9 g, 264 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción luego se filtró a través de un taco de Celite, se enjuagó con DCM varias veces y el filtrado se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (eluyendo con gradiente de EtOAc/hexanos) para dar 8,89 g (99%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,98 – 7,90 (m, 2H), 7,77 – 7,68 (m, 2H), 7,64 – 7,60 (m, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H).

Etapa 3: *N*-{(*E*)-(3-Bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Un recipiente de base redonda de 500 mL bajo nitrógeno se cargó con THF (30 mL) y $Ti(OEt)_4$ (6,7 g, 29 mmol) se añadió. A ello solución se añadió una solución de (3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (2,50 g, 7,37 mmol) en una cantidad mínima de THF. A continuación, se añadió (*R*)-(-)-2-metil-2-propansulfinamida (1,43 g, 11,8 mmol). La mezcla se calentó hasta reflujo y se agitó durante 1 día. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en 20 mL de salmuera con agitación rápida. El precipitado blanco se filtró y el filtrado se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (eluyendo con 0% - 60% EtOAc/hexanos) para dar 2,67 g (82%) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,80 - 7,27 (m, 6H), 6,09 (s, 1H), 4,19 - 4,09 (m, 2H), 4,09 - 3,99 (m, 2H), 1,28 (s, 9H).

Etapa 4: *N*-{(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se

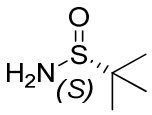
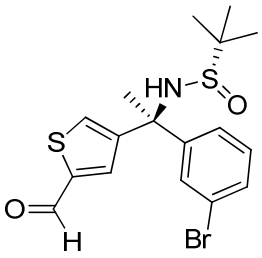
cargó con *N*-{(*E*)-(3-bromofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metilen}-2-metilpropan-2-sulfinamida (2,67 g, 6,03 mmol) y THF (25,0 mL). La solución se enfrió hasta -78 °C y una solución de 1,6 M de MeLi en Et_2O (5,65 mL, 9,04 mmol) se añadió gota a gota durante 20 min. La solución resultante se agitó durante 10 min más con enfriamiento. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (eluyendo con 0% - 50% EtOAc/hexanos) para dar 1,30 g (47%) del compuesto del título (80% de). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,56 - 7,53 (m, 1H), 7,42 - 7,37 (m, 1H), 7,33 - 7,28 (m, 1H), 7,21 - 7,16 (m, 2H), 6,95 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 2H), 4,04 - 3,96 (m, 2H), 3,74 (s, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,23 (s, 9H).

Etapa 5: *N*-[(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-(5-formil-3-tienil)etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

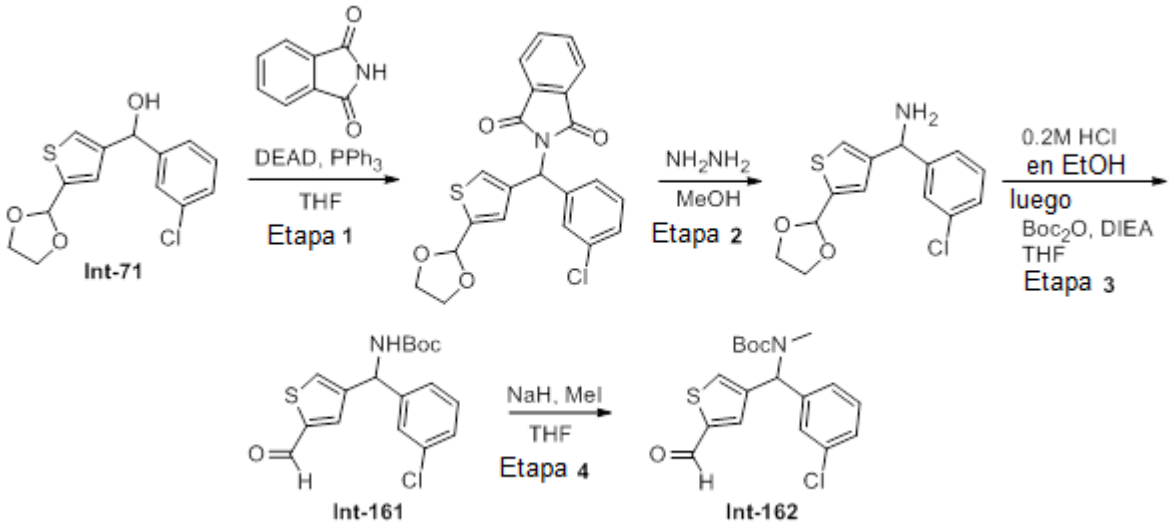
Dowex 50WX2-200 (H) (1 g) se añadió a una solución de *N*-{(1*R*)-1-(3-bromofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]etil}-2-metilpropan-2-sulfinamida (993 mg, 2,17 mmol) (80%) en acetona (20,0 mL) a temperatura ambiente. La

reacción se dejó agitar durante 1 hora. La reacción luego se filtró para remover la resina sólida y la resina se lavó con acetona y el filtrado se concentró hasta sequedad. El material crudo luego se azetropó con tolueno. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (eluyendo con 0% – 80% EtOAc/hexanos) para dar 0,865 g (96%) del compuesto del título (80% de). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,85 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,67 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,48 (m, 1H), 7,46 – 7,42 (m, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (s, 9H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del material de partida enumerado:

Etapa 3 reactivo	Nombre del compuesto / N.°	Datos de caracterización
	 **Int-160**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,7, 1,8 Hz, 1H), 7,32 - 7,18 (m, 2H), 3,78 (s, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (s, 9H). LCMS (FA): *m/z* = 416,2 (M+H)

Ejemplo 94: **rac-[(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato *de ter-butilo* Int-161 y rac-[(3-clorofenil){5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}metil]metilcarbamato *de ter-butilo*. Int-162**



Etapa 1: rac-2-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona.

rac-(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (827 mg, 2,79 mmol), ftalimida (656 mg, 4,46 mmol) y PPh_3 (1,32 g, 5,02 mmol) se disolvieron en THF (40,0 mL), luego diisopropil azodicarboxilato (0,99 mL, 5,02 mmol) se añadió a esta solución a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 70 °C durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 45% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 586 mg (49%) del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,93 – 7,79 (m, 2H), 7,78 – 7,70 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 1,1 Hz, 2H), 7,21 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,14 – 4,11 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H).

Etapa 2: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanamina.

rac-2-{(3-Clorofenil)[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (432 mg, 1,01 mmol) se disolvió en MeOH (15,0 mL), luego hidrato de hidrazina (508 mg, 10,1

mmol) se añadió a esta solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con DCM (20 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron y el residuo se purificó por columna ISCO (0% – 15% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar 95,3 mg (32%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,38 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,20 – 7,13 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,04 – 3,96 (m, 2H), 1,93 – 1,67 (amplio, 2H)

Etapa 3: rac-[(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato *de ter-butilo*.

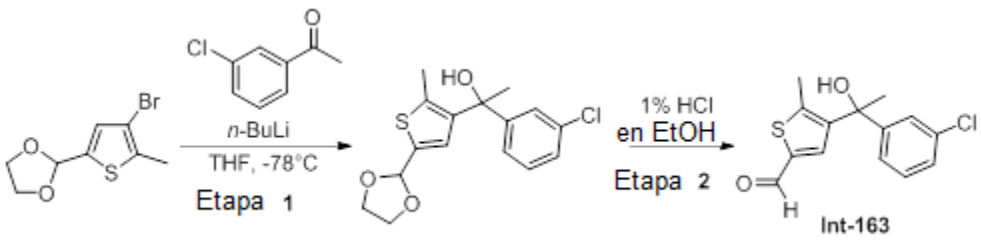
rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanamina (297 mg, 1,00 mmol) se disolvió en una solución de 0,2 M de HCl en EtOH (15,0 mL, 3,00 mmol) y agua (0,20 mL, 11 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. Los residuos se disolvieron en THF (15,0 mL). A la solución se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,70 mL, 4,02 mmol) seguido por di-ter-butildicarbonato (658 mg, 3,02 mmol) y la mezcla se calentó a 45 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 45% de EtOAc en hexanos como eluyente)

para dar 273 mg (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,46 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 2H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,18 – 7,14 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,24 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 1,44 (s, 9H).

Etapa 4: rac-[(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]metilcarbamato *de ter-butilo*

A una solución de rac-[(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato *de ter-butilo* (102 mg, 0,29 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió 60% NaH en aceite mineral (25,0 mg, 1,04 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió yoduro de metilo (0,13 mL, 2,08 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml de agua y se extrajo con DCM (30 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 50 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,92 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,54 – 7,45 (m, 1H), 7,35 – 7,32 (m, 2H), 7,25 – 7,22 (m, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 1H), 6,61 (s, 1H), 2,73 (s, 3H).

Ejemplo 95: **rac-4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído. Int-163**



Etapa 1: rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]etanol.

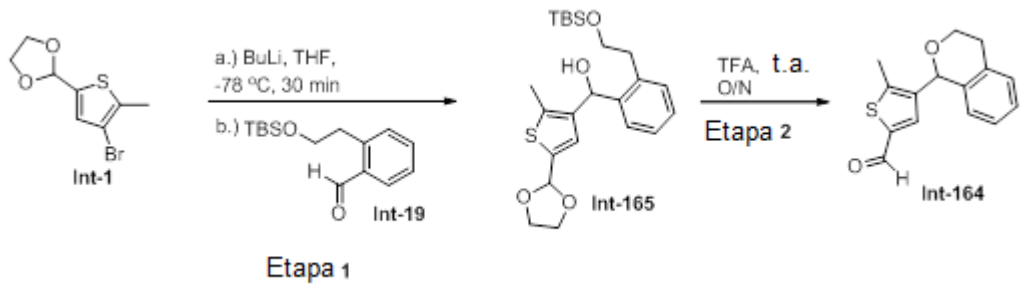
Un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se cargó con THF (30 mL) luego el recipiente se purgó con argón y se enfrió a −78 °C. A THF, 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,61 mL, 6,52 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. 2-(4-Bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (1,3 g, 5,2 mmol) se añadió gota a gota a −78 °C. La solución se agitó durante 30 min a −78 °C. 3'-cloroacetofenona (807 mg, 5,22 mmol)) se añadió a la solución a la vez a −78 °C y se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,3g (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,41 (s, 1H), 7,22 – 7,19 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,86 (s, 3H).

Etapa 2: rac-4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

rac-1-(3-Clorofenil)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]etanol (1,1 g, 3,4 mmol) se disolvió en 1% HCl en EtOH (20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua, se extrajo con DCM (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 580 mg (61%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,77 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,24 – 7,24 (m, 1H), 7,23 (t, J = 1,1 Hz, 1H), 7,20 – 7,14 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 1,92 (s, 3H).

Ejemplo 96: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-164



Etapa 1

Las condiciones de reacción A (como se representó en el **Ejemplo 96**): [2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)- 2-metil-3-tienil]metanol Int-165

Una solución de bromuro **Int-1** (1,70 g, 6,82 mmol) en THF (26,6 mL, 328 mmol) se enfrió hasta -78 °C y luego 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,940 mL, 7,349 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min a -78 °C. Una solución de aldehído **Int-19** (1,39 g, 5,25 mmol) en THF (13,3 mL, 164 mmol) luego se añadió y la reacción se agitó durante 10 min a -78 °C. La reacción se neutralizó por adición de salmuera y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo 2 x EtOAc. Los solventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna de 80 g, 0 a 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener el compuesto del

título en forma de a pale aceite amarillo (rendimiento = 1,96 g) que se solidificó después de reposar en el refrigerador durante el fin de semana. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 14,3, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,87 (dt, J = 13,9, 5,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), -0,00 (s, 3H), -0,01 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con [2-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (1,96 g, 4,51 mmol) y TFA (6,60 mL, 85,7 mmol) a temperatura ambiente. La solución púrpura resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió con cuidado en $NaHCO_3$ acuoso saturado (~50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por ISCO (columna de 40 g, 0 a 10% de EtOAc en

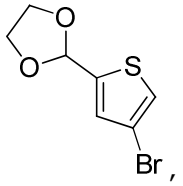
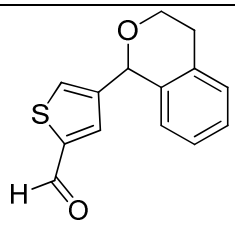
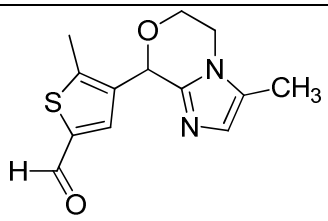
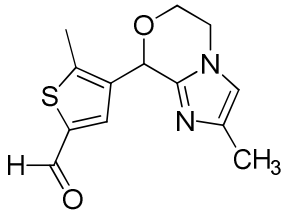
hexano como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite marrón pálido (rendimiento = 1,03 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,73 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,21 (ddd, J = 11,3, 5,5, 3,7 Hz, 1H), 3,97 (ddd, J = 11,4, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,16 (ddd, J = 15,9, 9,4, 5,4 Hz, 1H), 2,85 (dt, J = 16,6, 3,6 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H).

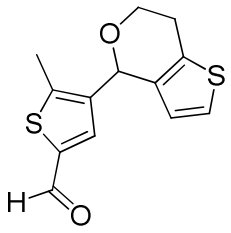
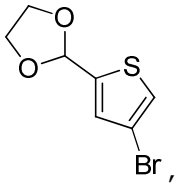
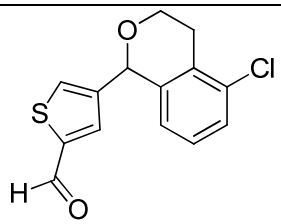
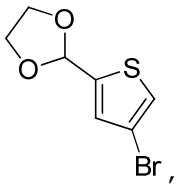
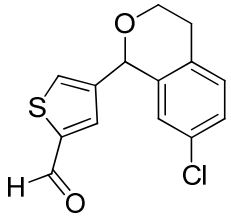
Condiciones alternativas para la Etapa 1. Las condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada 1, siguiente): [2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)- 3-tienil]metanol

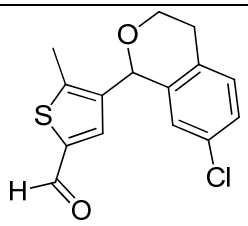
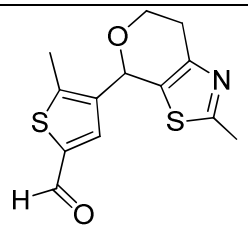
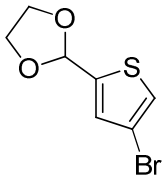
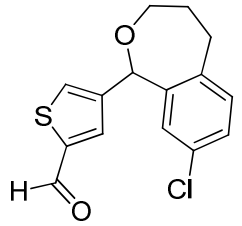
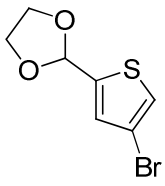
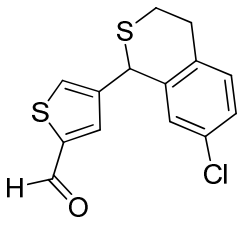
Un recipiente de 2 bocas de 250 mL secado en horno bajo nitrógeno se cargó con THF (100 mL) y se enfrió en un baño de hielo hasta −76 °C. A ello se añadió 2,50 M *n*-BuLi en hexano (8,365 mL, 20,91 mmol) seguido por una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (4,565 g, 19,42 mmol) en THF en pequeñas porciones manteniendo la temperatura interna a menos de −70 °C. A continuación, una solución de aldehído **Int-19** (3,95 g, 14,9 mmol) en THF (5 mL, 60 mmol) se añadió en una única porción rápidamente, durante lo cual la temperatura se incrementó hasta −45 °C. La reacción se

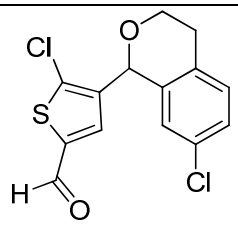
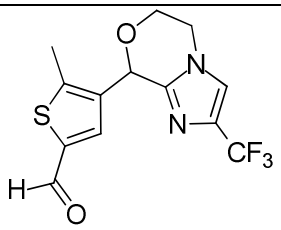
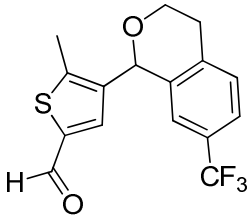
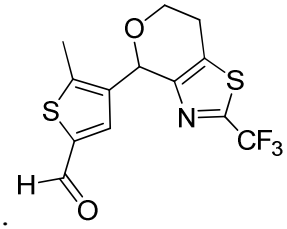
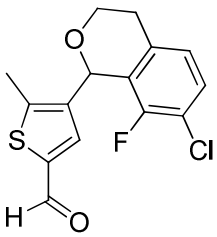
neutralizó inmediatamente por adición lenta de solución saturada de cloruro de amonio y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera; se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna con un gradiente de hexano / EtOAc como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de a aceite amarillo (rendimiento = 4,20g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,36 – 7,21 (m, 5H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,11 – 6,06 (m, 1H), 6,06 – 6,02 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,96 – 3,93 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 2H), 0,93 – 0,77 (m, 9H), 0,00 (s, 6H).

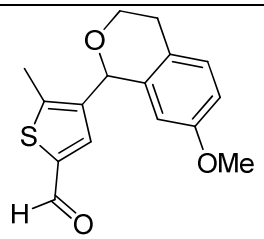
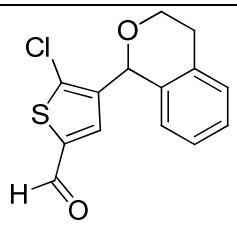
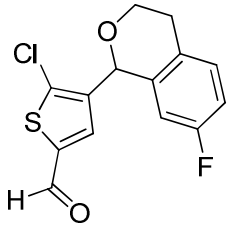
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 96** a partir de los materiales de partida apropiados:

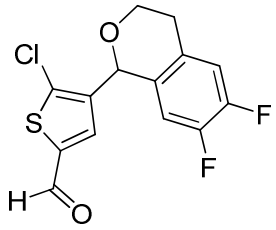
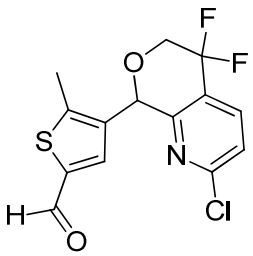
Entrada	Bromuro, aldehído (materiales de partida)	Condiciones de reacción para la Etapa 1	Producto (Int N.°)	Datos de caracterización
1	 Int-19	B	 Int-166	LCMS (FA): *m/z* = 245,1 (M+H)
2	Int-1, Int-29	A	 Int-167	LCMS (FA): *m/z* = 263,1 (M+H)
3	Int-1, Int-28	A	 Int-168	LCMS (FA): *m/z* = 263,1 (M+H)

4	**Int-1, Int-27**	**A**	 **Int-169**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,66 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,97 – 5,78 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 3,99 (ddd, J = 11,4, 8,6, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,06 (m, 1H), 2,97 – 2,88 (m, 1H), 2,58 (s, 3H).
5	 **Int-17**	**B**	 **Int-170**	LCMS (FA): *m/z* = 279,1, 281,1 (M+H)
6	 **Int-15**	**B**	 **Int-171**	LCMS (FA): *m/z* = 279,3, 281,3 (M+H)

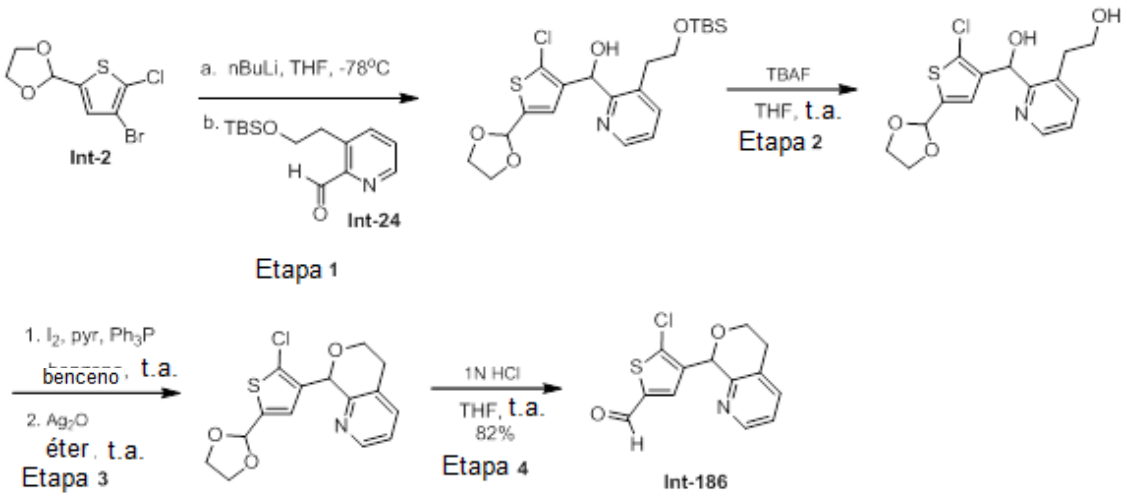
7	**Int-1, Int-15**	**A**	 **Int-172**	LCMS (FA): *m/z* = 293,4, 295,5 (M+H)
8	**Int-1, Int-20**	**A**	 **Int-173**	LCMS (FA): *m/z* = 280,2 (M+H)
9	 **Int-25**	**B**	 **Int-174**	LCMS (FA): *m/z* = 292,8, 295,0 (M+H)
10	 **Int-32**	**B**	 **Int-175**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,88 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 3,09 – 3,01 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 2H).

11	**Int-2, Int-15**	**A**	 **Int-176**	LCMS (FA): *m/z* = 313,0, 315,0, 317,1 (M+H)
12	**Int-1, Int-30**	**A**	 **Int-177**	LCMS (FA): *m/z* = 317,0 (M+H)
13	**Int-1, Int-16**	**A**	 **Int-178**	LCMS (FA): *m/z* = 327,0 (M+H)
14	**Int-1, Int-33**	**A**	 **Int-179**	LCMS (FA): *m/z* = 334,0 (M+H)
15	**Int-9, Int-36**	**A**	 **Int-180**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,71 (s, 1H), 7,53 - 7,42 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,91 - 3,72 (m, 2H), 2,98 - 2,81 (m, 2H), 2,58 (s, 3H).

16	**Int-38, Int-36**	**A**	 **Int-181**	LCMS (FA): *m/z* = 289,0 (M+H)
17	**Int-2, Int-19**	**A**	 **Int-182**	LCMS (FA): *m/z* = 279,0 (M+H)
18	**Int-2, Int-21**	**A**	 **Int-183**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,70 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 7,00- 6,90 (m, 1H), 6,55 - 6,45 (m, 1H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,80 - 2,70 (m, 1H)

19	**Int-2, Int-22**	**A**	 **Int-184**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,70 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,05-7,00 (m, 1H), 6,70 - 6,65 (m, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 3,95 - 3,80 (m, 1H), 3,20 - 3,00 (m, 1H), 2,75 - 2,70 (m, 1H)
20	**Int-49, Int-36**	Realizada de una manera análoga al **Ejemplo 11**, etapa 2, las condiciones de reacción B	 **Int-185**	LCMS (FA): *m/z* = 330,0, 332,0 (M+H)

Ejemplo 97: 5-Cloro-4-(5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofen-2-carbaldehído Int-186



Etapa 1: [3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-il][2-cloro-5-(1, 3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

A una solución enfriada hasta -78°C de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,727 mL, 6,818 mmol) en THF (25,0 mL, 308 mmol) se añadió una solución de bromuro **Int-2** (1,648 g, 6,112 mmol) en THF (10,0 mL, 123 mmol), gota a gota, por medio de una jeringa. Después de 20 min, una solución de aldehído **Int-24** (1,248 g, 4,702 mmol) en THF (10,0 mL, 123 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 20 min, luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x EtOAc. Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se concentraron para dar 2,689 g de producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 1,775 g (83% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite marrón claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,61 (d, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,37 – 7,34 (m, 1H), 6,70 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 2H), 4,09 – 3,99 (m, 2H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 2,93 – 2,83 (m, 1H), 2,72 (dt, J = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 0,93 (s, 9H), 0,01 (d, J = 5,0 Hz, 6H); LCMS (FA) M+1 456,1

Etapa 2: 2-(2-{[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidroxi)metil}piridin- 3-il)etanol

A una solución de [3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)piridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (1,035 g, 2,269 mmol) en THF (29,2 mL, 3,60E2 mmol) se añadió TBAF hidrato (0,9514 g, 3,404 mmol) La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 0,746 g (96% de rendimiento) del compuesto del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,56 – 8,50 (m, 1H), 7,64 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,36 – 7,30 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,11 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,83 – 3,75 (m, 1H), 3,66 – 3,57 (m, 1H), 3,54 – 3,43 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,71 – 2,61 (m, 1H).

Etapa 3a: [2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][3-(2-yodoetil)piridin-2-il]metanol

A una solución de 2-(2-{[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidroxi)metil}piridin-3-il)etanol (2,004 g, 5,863 mmol) en benceno (59,3 mL, 663 mmol) se añadió piridina (1,43 mL, 17,7 mmol), trifenilfosfina (2,33 g, 8,88 mmol) y yodo (1,637 g, 6,449 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 38 °C durante 2 h, luego se filtró y la torta filtrante se lavó con éter (50 mL). El filtrado se diluyó con agua (30 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter (1x 30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 mL) y salmuera (2x 20 mL), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y luego se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 1,690 g (64% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,59 – 8,55 (m, 1H), 7,57 (d, J = 7,7, 1,5 Hz, 1H), 7,35 –

7,29 (m, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 2H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 2H), 3,05 – 2,91 (m, 2H); LCMS (FA) M+1 452,0.

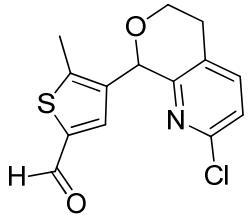
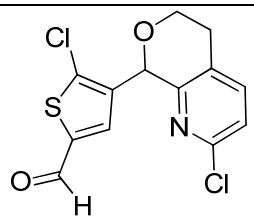
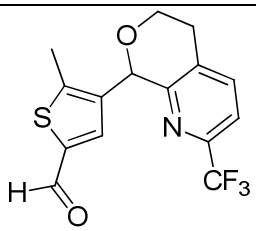
Etapa 3b: 8-[2-Cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4- b]piridina

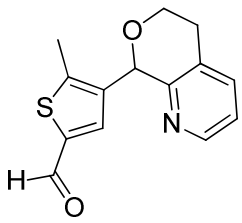
Una solución de [2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][3-(2-yodoetil)piridin-2-il]metanol (1,690 g, 3,741 mmol) y óxido de plata (I) (6,07 g, 26,2 mmol) en éter (50,0 mL, 476 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante la noche, luego a 40 °C durante 45 min más. La mezcla de reacción se filtró sobre un taco de Celite y la torta filtrante se lavó con metanol. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para proporcionar 0,331 g (66% de rendimiento) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,43 (d, J = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,19 – 7,14 (m, 1H), 6,57 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 1H), 4,11 – 4,02 (m, 3H), 4,01 – 3,91 (m, 4H); LCMS (FA) M+1 324,1

Etapa 4: 5-Cloro-4-(5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofen-2-carbaldehído

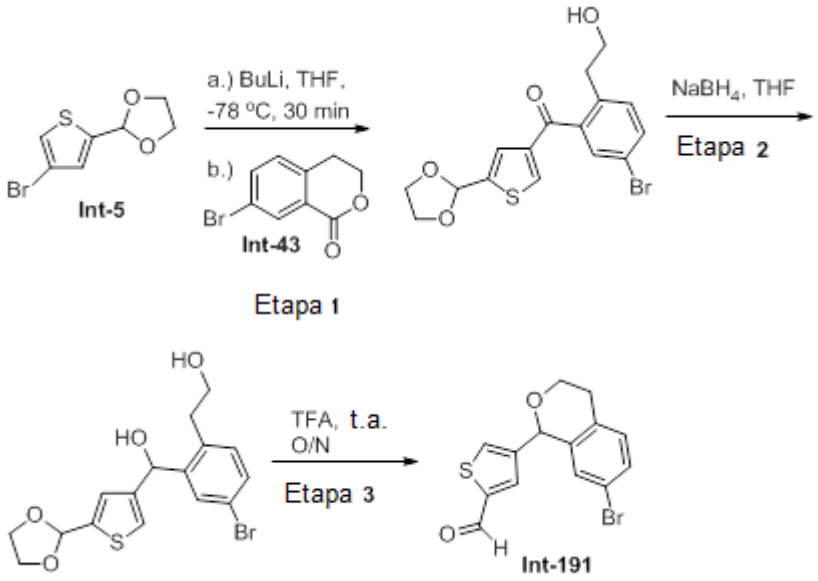
A una solución de 8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridina (799 mg, 2,47 mmol) en THF (24,2 mL, 298 mmol) se añadió a 1,0 M solución de HCl en agua(12,0 mL, 12,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y luego se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 0,567 g (82% de rendimiento) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,69 (s, 1H), 8,45 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,17 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 1H); LCMS (FA) M+1 280,0.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, aldehído (materiales de partida)	Producto (Int N.°)	Datos de LC/MS
1	Int-1, Int-23	 Int-187	LCMS (FA): 294,1 (M + 1)
2	Int-2, Int-23	 Int-188	LCMS (FA) M+1 314,0
3	Int-1, Int-26	 Int-189	LCMS (FA): 328,0 (M + 1)

4	**Int-1**, **Int-24**	 **Int-190**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,66 (s, 1H), 8,43 – 8,37 (m, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,16 (ddd, J = 7,7, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,12 (dt, J = 11,6, 5,0 Hz, 1H), 3,92 (ddd, J = 11,6, 8,4, 4,2 Hz, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,88 (dt, J = 16,5, 4,3 Hz, 1H), 2,61 – 2,55 (m, 3H).

Ejemplo 98: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-191



Etapa 1: [5-Bromo-2-(2-hidroxietil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona

A un recipiente de base redonda de 100 mL de 2 bocas se enfrió a −78 °C se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,00 mL, 2,50 mmol). La solución se agitó durante 10 min bajo una atmósfera de argón a −78 °C. Una solución de **Int-5** (0,473 g, 2,01 mmol) en THF (4,00 mL, 49,3 mmol) se añadió gota a gota rápidamente y se formó un precipitado amarillo claro. La mezcla se agitó a −78 °C durante 10 min. Una solución de **Int-43** (461 mg, 2,03 mmol) en THF (4,00 mL, 49,3 mmol) se añadió rápidamente y la reacción se volvió una solución amarilla oscura/anaranjada. La solución se dejó agitar durante 10 min.

La reacción se removió del baño de hielo seco y se neutralizó con NH_4Cl saturado. Después de calentar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con EtOAc y NH_4Cl saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (80g gold ISCO, 30% de EtOAc en hexanos 5min to 70% de EtOAc en hexanos durante 30min). Las fracciones apropiadas se concentraron para obtener el compuesto del título en forma de a aceite incoloro claro (489 mg, 63%). LCMS: (FA) 385,0 (M + 1).

Etapa 2: 2-(4-Bromo-2-{[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil](hidroxi)metil}fenil)etanol

A una solución de [5-bromo-2-(2-hidroxietil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanona (0,489 g, 1,28 mmol) en metanol (7,85 mL, 194 mmol) se añadió tetraborhidrato de sodio (57,9 mg, 1,53 mmol) a temperatura ambiente. Si no se observaba más producción de gas, la reacción se concentró al vacío para remover te metanol. El residuo se diluyó con EtOAc, se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación se realizó por cromatografía en columna (columna de 80g Gold ISCO, 50%

de EtOAc en hexanos al 100% de EtOAc en hexanos durante 30 min (50 mL/min) para dar el compuesto del título en forma de a aceite incoloro claro (438 mg, 89%). LCMS: (FA) 369,0 (M – OH)

Etapa 3: 4–(7–Bromo–3,4–dihidro–1H–isocromen–1–il)tiofen–2–carbaldehído

Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con 2–(4–bromo–2–{[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil](hidroxi)metil}fenil)etanol (438 mg, 1,14 mmol) y TFA (3,00 mL, 38,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1h. La reacción se vertió con cuidado en $NaHCO_3$ saturado, se extrajo 2x con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (20% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar el material en forma de aceite incoloro claro (348 mg, 79%). LCMS: (FA) 325,0 (M + 1)

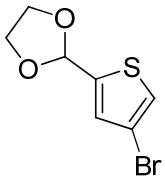
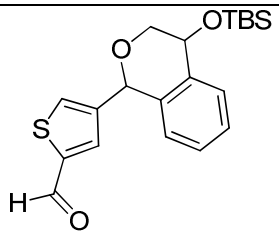
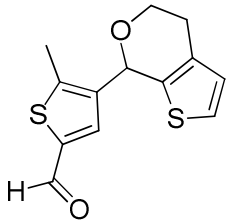
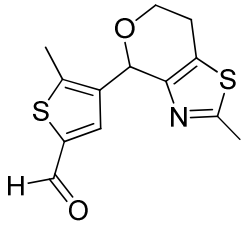
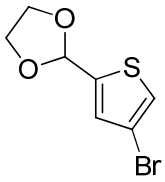
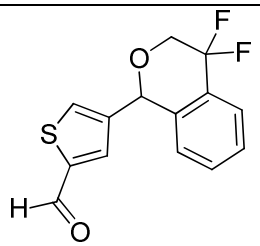
Condiciones alternativas para la Etapa 3. Las condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada 1, siguiente):

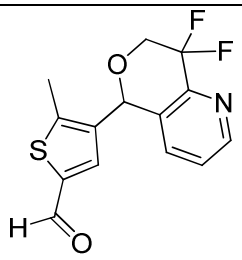
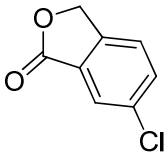
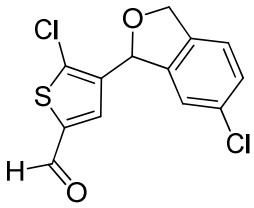
4–(4–{[ter–Butil(dimetil)silil]oxi}–3,4–dihidro–1H–isocromen–1–il)tiofen– 2–carbaldehído

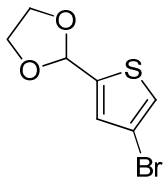
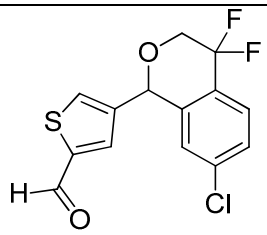
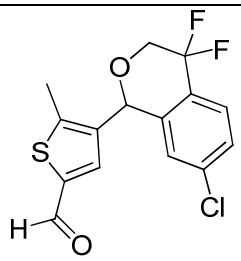
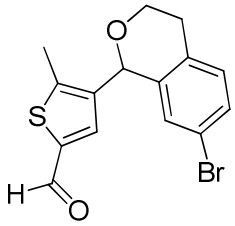
Esta etapa se realizó generando primero el sistema de anillos isocromano requeridos de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97**, Etapa 3. El acetal resultante se convirtió luego en el aldehído del título de la siguiente manera:

A una solución de ter-butil({1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isocromen-4-il}oxi)dimetilsilano (1,021 g, 2,439 mmol) en acetona (15 mL, 2,0E2 mmol) se añadió Dowex 50WX2-200 (H) (1500 mg) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar a temperatura ambiente y se controló por LCMS. TLC y LCMS muestran la conversión de la reacción al 50% en 15 min. La reacción se realizó después de 90 min a temperatura ambiente por control de LCMS. La solución de reacción se filtró para remover la resina sólida. El producto crudo se purificó por gel de sílice (columna de 40g ISCO; hexanos luego 0-30% EtOAc/hexanos) para dar el compuesto del título 712,3 mg (78%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (q, J = 1,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,21 – 7,14 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,69 (dd, J = 6,7, 4,6 Hz, 1H), 3,73 (dd, J = 11,4, 4,5 Hz, 1H), 3,57 (dd, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), -0,00 (s, 3H). LCMS (AA) M+1 375.

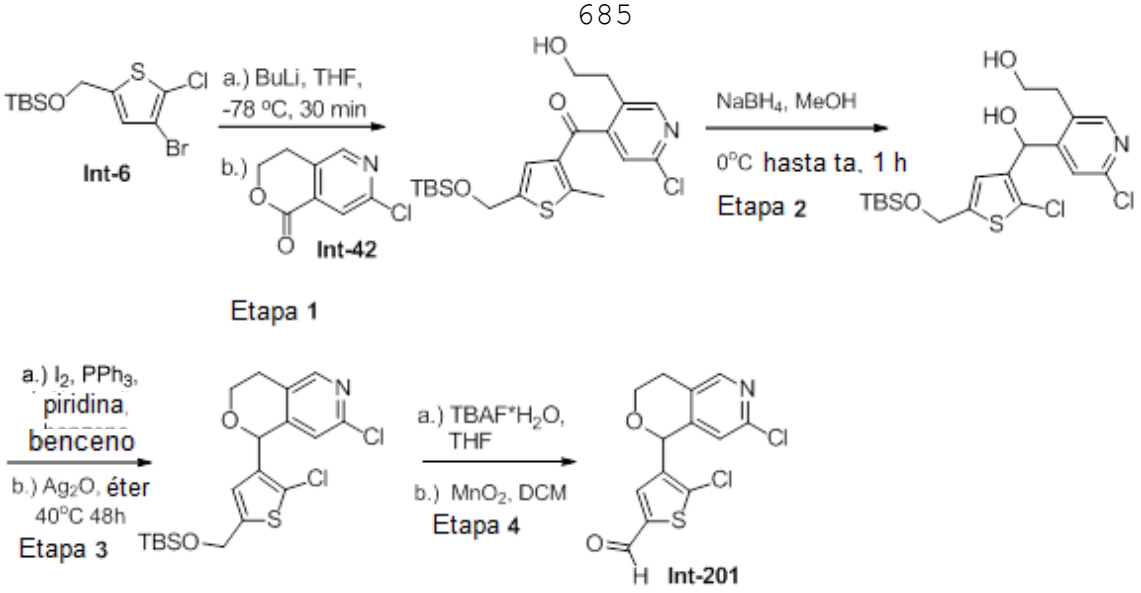
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 98** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, lactona (materiales de partida)	Condiciones de reacción para la Etapa 3	Producto (Int N.°)	Datos de LC/MS
1	 **Int-45**	B	 **Int-192**	FA: *m/z* = 375,2 (M+H)
2	**Int-1,** **Int-44**	B	 **Int-193**	FA: *m/z* = 265,1 (M+H)
3	**Int-1,** **Int-46**	A	 **Int-194**	FA: *m/z* = 280,1 (M+H)
4	 **Int-39**	A	 **Int-195**	FA: *m/z* = 281,0 (M+H)

5	**Int-1,** **Int-41**	**A**	 **Int-196**	FA: *m/z* = 296,2 (M+H)
6	**Int-2,** 	**A**	 **Int-197**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,32 (dd, J = 12,4, 2,5 Hz, 1H), 5,20 (dd, J = 12,4, 1,4 Hz, 1H).

7	 **Int-40**	**A**	 **Int-198**	LCMS: (FA) M+1 315,0
8	**Int-1,** **Int-40**	**A**	 **Int-199**	LCMS: (FA) M+1 329,2
9	**Int-1,** **Int-43**	**A**	 **Int-200**	LCMS: (FA) M+1 337,0

Ejemplo 99: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofen- 2-carbaldehído Int-201



Etapas 1 y 2: 2-(4-{[5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](hidroxi)metil}-6-cloropiridin-3-il)etanol

Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 98**, Etapas 1 y 2 a partir de **Int-6** y **Int-42**. Etapa 3 se realizó de la siguiente manera.

Etapa 3a: [5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil][2-cloro-5-(2-yodoetil)piridin-4-il]metanol

A una solución de 2-(4-{[5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil](hidroxi)metil}-6-cloropiridin-3-il)etanol (871,0 mg, 1,942 mmol) en benceno (22,8 mL) se añadió piridina (475,6 uL, 5,881 mmol) y trifenilfosfina (771 mg, 2,94 mmol),

seguido por yodo (0,518 g, 2,04 mmol). La mezcla amarilla se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite y te cake se lavó con EtOAc. El filtrado se lavó con agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en hexano como eluyente) para proporcionar 1,003 g (92%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,28 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,61 – 6,58 (m, 1H), 6,39 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,72 (d, J = 0,9 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,11 – 2,89 (m, 3H), 0,84 (s, 9H), 0,02 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 558,0

Etapa 3b: 1-[5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil]-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridina

A una solución de [5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil][2-cloro-5-(2-yodoetil)piridin-4-il]metanol (1,003 g, 1,796 mmol) en éter (27,8 mL) se añadió óxido de plata (I) (2,08 g, 8,98 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 15 h. La mezcla de

reacción se agitó luego a reflujo a 40 °C durante 36 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró a través de un taco de Celite y te cake se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en hexano como eluyente) para dar 707 mg (91%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,64 – 6,59 (m, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 4,78 – 4,69 (m, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 0,85 (s, 9H), 0,03 (s, 6H); LCMS (AA): (M+1) 430,1

Etapa 4a: [5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)-2-tienil]metanol

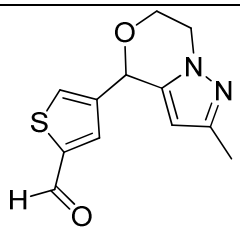
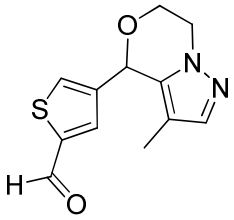
A una solución de 1-[5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-cloro-3-tienil]-7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridina (705 mg, 1,64 mmol) en THF (24,2 mL) bajo argón se añadió una solución de TBAF hidrato (686,6 mg, 2,457 mmol) en THF (7,3 mL) y la solución amarilla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (2x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El

residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 75% de EtOAc en hexano como eluyente) para obtener 0,350 g (68%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,32 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,59 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 4,51 (dd, J = 5,8, 0,8 Hz, 2H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,03 – 2,91 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 316,0

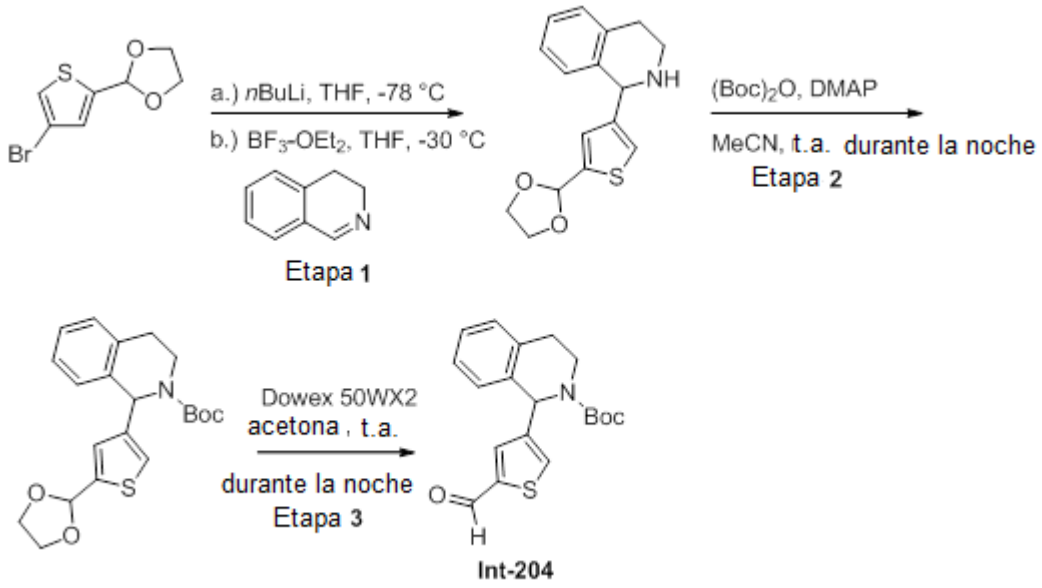
Etapa 4b: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofen- 2-carbaldehído

A una solución de [5-cloro-4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)-2-tienil]metanol (348,0 mg, 1,100 mmol) en DCM (40. 6 mL) se añadió MnO_2 (0,9568 g, 11,00 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 14 h bajo argón. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y te cake se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío y se secó para obtener 291 mg del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,76 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,94 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,95 – 3,86 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,90 – 2,81 (m, 1H); LCMS (AA): (M+1) 314,0.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 99** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	**Bromuro, lactona (materiales de partida)**	**Producto (Int N.°)**	**Datos de LC/MS**
1	**Int-4, Int-47**	 **Int-202**	LCMS: (FA) M+1 249,0
2	**Int-4, Int-48**	 **Int-203**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,81 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,20 - 4,09 (m, 2H), 4,07 - 3,89 (m, 2H), 1,63 (s, 3H).

Ejemplo 100: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-204



Etapa 1:1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Una solución de 3,4-dihidroisoquinolina (500 mg, 3,81 mmol) en THF (15,4 mL) se enfrió a -30 °C. A ello solución se añadió gota a gota trifluoruro eterato de boro (0,53 mL, 4,19 mmol) a -30 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. A un recipiente de 2 bocas de 50 mL separado se añadieron 2,50 M de n-BuLi en hexano (1,83 mL, 4,57 mmol) a -78 °C seguido por una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (1,08 g, 4,57 mmol) en THF (10,0 mL). Después de 5 min, una suspensión litiada de tiofeno se añadió a la solución anterior de

complejo de dihidroisoquinolina BF3–OEt2 a –78 °C. La reacción se agitó durante 20 min a –78 °C y luego se neutralizó por adición de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% MeOH en DCM). Todas las fracciones con Rf que va de 0,1 a 0,25 en TLC (5% MeOH en DCM, tinción de ninhidrina) se combinaron para dar 513 mg de una mezcla del compuesto del título y algunas impurezas como un sólido amorfo rojo. Esta mezcla se usó para la siguiente etapa sin ulterior purificación.

Etapa 2: 1–[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil]–3,4–dihidroisoquinolin–2(1H)–carboxilato de ter–butilo

La mezcla cruda de la etapa 1 se disolvió en MeCN (6,97 mL), a la que se añadió $(Boc)_2O$ (1,25 g, 5,72 mmol) y N,N–dimetilaminopiridina (2,33 mg, 19,1 µmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 2 h, la reacción se neutralizó por adición de agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc 2x. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se

purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexano) para dar 393 mg (27% durante 2 etapas) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,26 – 7,03 (m, 6H), 6,82 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,17 – 3,93 (m, 5H), 3,20 – 3,04 (m, 1H), 3,04 – 2,86 (m, 1H), 2,79 – 2,68 (m, 1H), 1,57 – 1,46 (m, 9H); LCMS (FA): m/z = 388,3 (M+H).

Etapa 3 (Las condiciones de reacción A, as en Ejemplo 100): 1-(5-formil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (393 mg, 1,01 mmol) en acetona (7,72 mL) se añadió 500 mg de Dowex 50WX-2-200 (H)(resina ácida) y la mezcla se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un embudo de frita de vidrio y la resina residual se enjuagó con acetona varias veces. Al filtrado se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (25,0 mL) y la mezcla se concentró hasta la mitad del volumen al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de EtOAc en hexano) para dar 319 mg (91%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,84 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30 – 7,07 (m, 5H), 6,48 – 6,23 (br s, 1H), 4,09 – 3,88 (m, 1H), 3,22 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,89 (m, 1H), 2,81 – 2,69 (m, 1H), 1,52 (s, 9H).

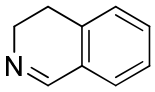
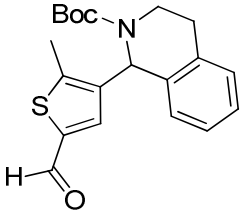
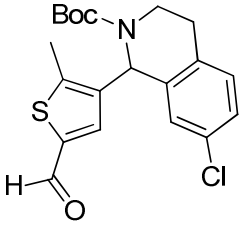
Condiciones alternativas para la Etapa 3.

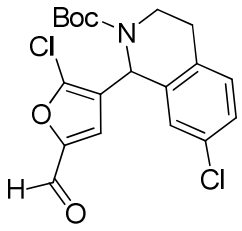
Las condiciones de reacción B (por ejemplo, Entrada 2, de abajo): 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

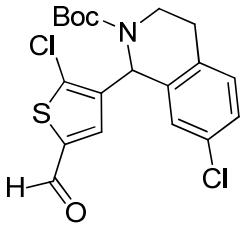
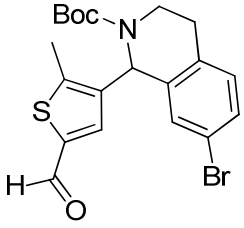
A una solución de 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (7,30 g, 16,7 mmol) en metanol (200 mL) y agua (20 mL) se añadió una solución de HCl (4,00 mL, 130 mmol) en metanol (200 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de 50 mL de $NaHCO_3$ saturado con agitación durante 5 min. MeOH se removió al vacío y la mezcla acuosa resultante se diluyó con EtOAc, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se

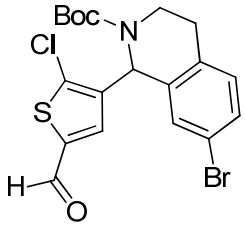
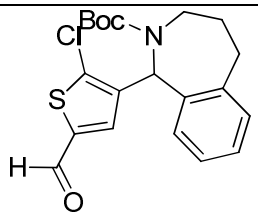
lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (4,55g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2

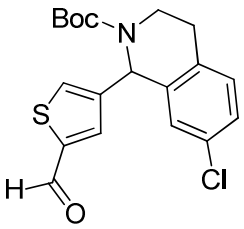
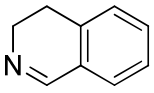
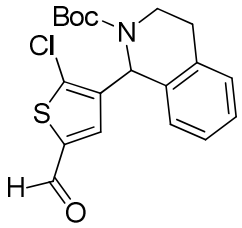
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 100** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, imina (materiales de partida)	Las condiciones de reacción para la Etapa 3	Producto (Int N.°)	Datos de caracterización
1	Int-1, 	A	 Int-205	LCMS: (FA) M+1 358,2
2	Int-1, Int-50	B	 Int-206	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2

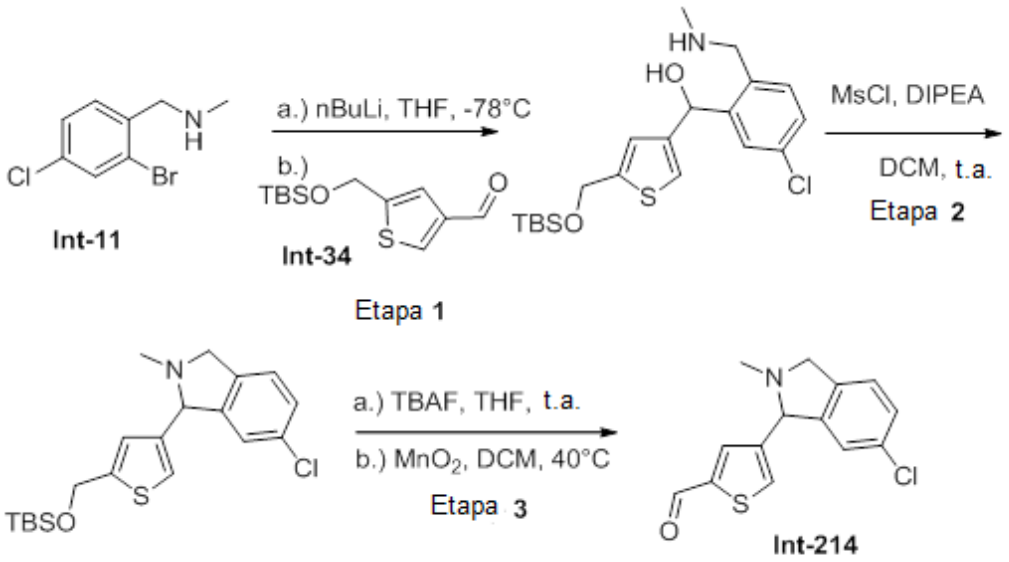
3	**Int-3, Int-50**	**B**	 **Int-207**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,48 (s, 1H), 7,20 (dd, J = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,97 (m, 2H), 6,18 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,27 – 3,15 (m, 1H), 3,01 – 2,89 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 1,48 (s, 9H).

4	**Int-2,** **Int-50**	**A**	 **Int-208**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,74 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 7,14 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 3,97 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H), 3,41 (s, 1H), 2,97 – 2,81 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).
5	**Int-1,** **Int-51**	**B**	 **Int-209**	LCMS: (FA) M+1 438,3

6	**Int-2,** **Int-51**	**A**	 **Int-210**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,60 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 1,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,10 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,02 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,26 – 3,17 (m, 1H), 2,87 (ddd, *J* = 16,4, 10,8, 5,6 Hz, 1H), 2,73 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 1,38 (s, 9H).
7	**Int-2,** **Int-52**	**A**	 **Int-211**	Rotameric mixture gave complex ^{1}H RMN spectra

8	**Int-5, Int-50**	Realizada de una manera análoga al Ejemplo 99, etapa 4	 **Int-212**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,88 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,25 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,11 (s, 1H), 2,96 (s, 1H), 2,75 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H), 1,54 (s, 9H).
9	**Int-6,** 	Realizada de una manera análoga al Ejemplo 99, etapa 4	 **Int-213**	

Ejemplo 101: 5-Cloro-4-(6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)tiofen-2- carbaldehído Int-214



Etapa 1:[5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]{5-cloro-2-[(metilamino)metil]fenil}metanol

A una solución de bromuro **Int-11** (300,0 mg, 1,28 mmol) en THF (10 mL) se añadió gota a gota 2,50 M de n-BuLi en hexano (1,02 mL, 2,56 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30 min. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de aldehído **Int-34** (298 mg, 1,16 mmol) en THF (2,0 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de salmuera (50 mL) y se extrajo con EtOAc (70 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g, eluyendo con 5% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH4OH) en DCM to 100% (5%MeOH:45%MeCN:48%DCM:2%NH4OH), 35mL/min de flujo) para dar 166mg (33%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 7,37 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,26 (m, 2H), 7,16 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,82 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,72 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 3,64 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 2,35 (s, 3H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 2: 1-[5-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]-6-cloro-2-metilisoindolina

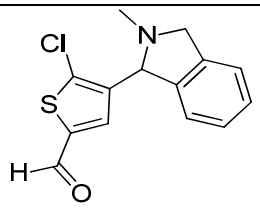
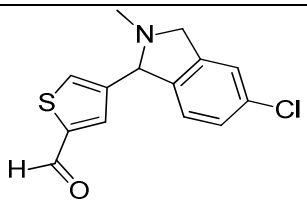
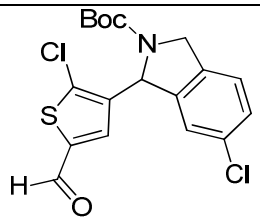
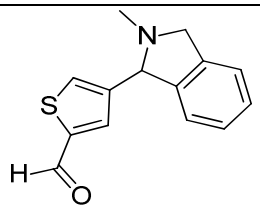
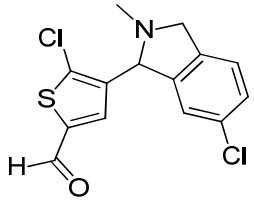
A una solución de [5-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-3-tienil]{5-cloro-2-[(metilamino)metil]fenil}metanol (560 mg, 1,29 mmol) en DCM (13,3 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,34 mL, 1,94 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (155 mg, 1,36 mmol) a 0 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 30min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (60 mL) y se extrajo con DCM (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g, eluyendo con 10% de EtOAc en DCM, 40 mL/min

de flujo) para dar 432 mg (85%) de producto en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,81 (d, J = 0,7 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 4,22 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 13,1, 2,9 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

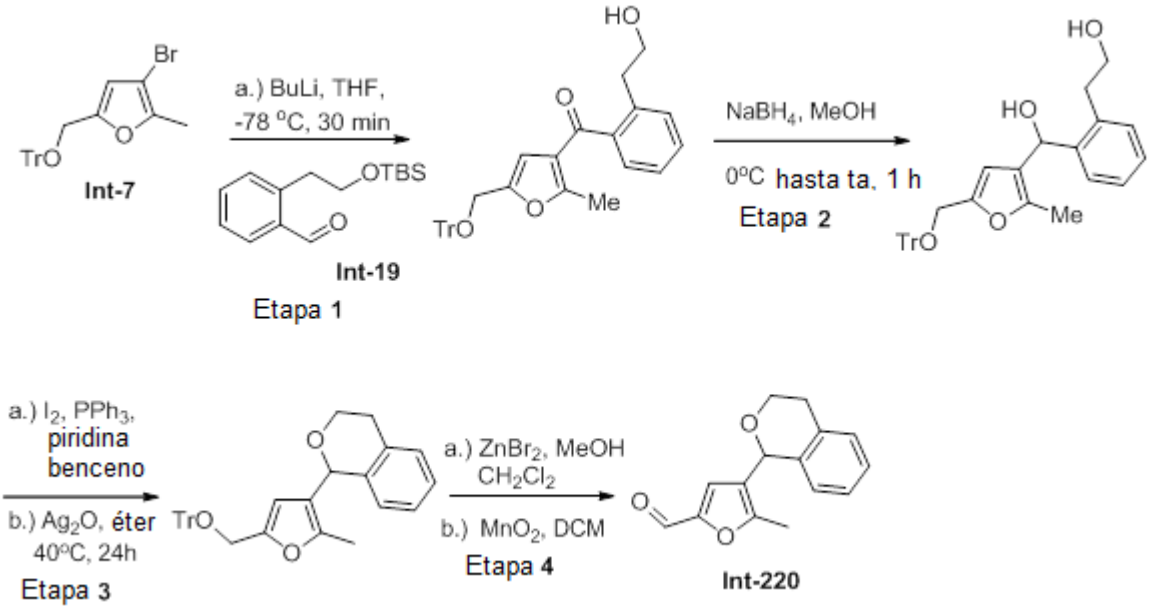
Etapa 3: 5-Cloro-4-(6-cloro-2-metil-2,3-dihidro-1H-isoindol-1-il)tiofen-2-carbaldehído

Etapa 3 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 99**, etapa 4 a partir de los materiales de partida apropiados. LCMS: (FA) M+1 278,0.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 101** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	Bromuro, aldehído (materiales de partida)	Producto (Int N.°)	Datos de LC/MS
1	Int-13, Int-35	 Int-215	LCMS: (FA) M+1 278,3
2	Int-12, Int-34	 Int-216	LCMS: (FA) M+1 278,3
3	Int-14, Int-35	 Int-217	LCMS: (FA) M+1 398,0
4	Int-13, Int-34	 Int-218	
5	Int-11, Int-35	 Int-219	LCMS: (FA) M+1 314,1

Ejemplo 102: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furaldehído Int-220



Etapas 1, 2 y 3: 1-{2-Metil-5-[(tritiloxi)metil]-3-furil}-3,4-dihidro- 1H-isocromeno

Etapas 1, 2 y 3 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 99**, etapas 1, 2 y 3 a partir de bromuro **Int-7** y aldehído **Int-19**. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,43 - 7,31 (m, 12H), 7,31 - 7,24 (m, 3H), 7,19 - 7,15 (m, 2H), 7,15 - 7,09 (m, 1H), 6,75 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,09 - 4,02 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,03 - 2,92 (m, 1H), 2,79 - 2,71 (m, 1H), 2,26 (s, 3H).

Etapa 4a: [4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furil]metanol

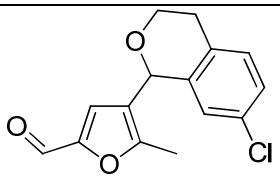
A una solución de 1-{2-metil-5-[(tritiloxi)metil]-3-furil}-3,4-dihidro-1H-isocromeno (0,409 g, 0,841 mmol) en DCM (5,26 mL, 82,0 mmol) y metanol (0,876 mL, 21,6 mmol) se añadió zinc dibromuro (0,946 g, 4,20 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se neutralizó por vertido en $NaHCO_3$ acuoso saturado y luego de diluyó con Et_2O (50 mL) y agua (10 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. Se realizó una cromatografía (*columna de 12 g,* 0-50% EA:hex como eluyente) para obtener 184 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,67 (s, 1H), 4,52 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,87 – 2,74 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 1,59 (t, J = 6,1 Hz, 1H).

Etapa 4b: 4-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-furaldehído

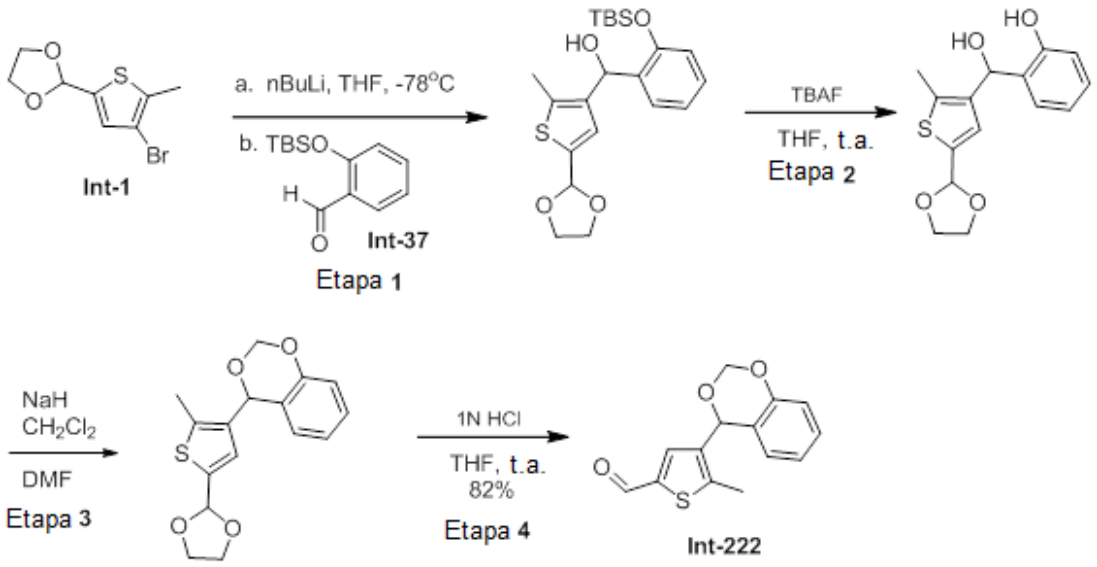
Etapa 4b se realizó de una manera análoga a la descrita en

Ejemplo 99, etapa 4b a partir del material de partida anterior para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,48 (s, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 3H), 7,00 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,17 – 3,06 (m, 1H), 2,89 – 2,80 (m, 1H), 2,45 (s, 3H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 102** a partir de los materiales de partida apropiados:

Entrada	**Bromuro, aldehído (materiales de partida)**	**Producto (Int N.°)**	**Datos de LC/MS**
1	**Int-7, Int-15**	 **Int-221**	LCMS: (FA) M+1 314,1

Ejemplo 103: 4-(4H-1,3-Benzodioxin-4-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-222



Etapas 1 y 2: 2-{[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi) metil}fenol

Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97**, etapas 1 y 2 a partir de bromuro **Int-1** y aldehído **Int-37**. LCMS (FA): *m/z* = 293,1 (M+H).

Etapa 3: 4-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-4H-1,3-benzodioxina

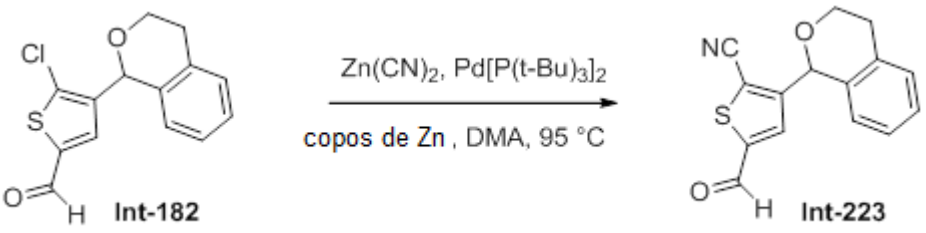
En un recipiente de reacción sellable, a una solución de 2-{[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi)metil}fenol (1,45 g, 4,96 mmol) en DCM (30,4 mL, 475 mmol) y DMF (60,8 mL, 786 mmol) se añadió NaH 60% en aceite mineral (0,800 g,

20,0 mmol). El recipiente se selló y la mezcla se calentó con agitación una temp del baño 35 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la solución se vertió con cuidado en 150 mL de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se diluyó con 100 mL DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 1 x DCM (100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 x salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título (1,94 g) que se usó sin ulterior purificación. LCMS (FA): *m/z* = 305,0 (M+H).

Etapa 4: 4-(4H-1,3-Benzodioxin-4-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

Etapa 4 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97**, etapa 4 a partir del material de partida anterior. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,74 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,00 – 6,89 (m, 2H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,33 (s, 2H), 2,64 – 2,58 (m, 3H).

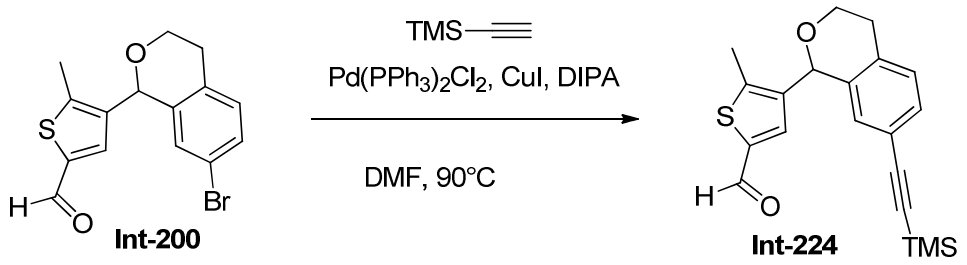
Ejemplo 104: 3-(3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-formiltiofen-2-carbonitrilo Int-223



Un tubo de microondas se cargó con aldehído **Int-182** (1,25 g, 4,48 mmol), N,N-dimetilacetamida (15 mL), cianuro de zinc (0,395 g, 3,36 mmol) y copos de zinc (58,6 mg, 0,897 mmol) y luego se desgasificó burbujeando nitrógeno. A ello se añadió bis(tri-t-butilfosfina)paladio (0) (229 mg, 0,448 mmol), el recipiente se selló y la reacción se calentó en un baño de aceite a 90 °C durante 18 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se vertió en $NaHCO_3$ saturado y agua. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de a espuma amarilla, 609mg (40%). LCMS: (AA) M+1 270,0.

Ejemplo 105: 5-Metil-4-{7-[(trimetilsilil)etinil]-3,4-

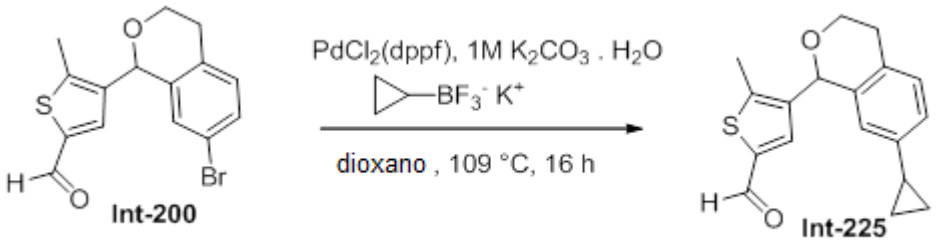
dihidro-1H-isocromen-1-il}tiofen-2-carbaldehído Int-224



Un recipiente de base redonda de 100 ml se cargó con cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) (208,1 mg, 0,2965 mmol), yoduro de cobre (I) (56,47 mg, 0,2965 mmol), y trifenilfosfina (311,1 mg, 1,186 mmol). A la mezcla se añadió una solución de bromuro **Int-200** (2,0 g, 5,9 mmol) en DMF (20,1 mL) seguido por N,N-diisopropilamina (20,1 mL). A la mezcla se añadió (trimetilsilil)acetileno (1,257 mL, 8,896 mmol) por medio de una jeringa y la reacción se calentó con agitación a 90 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (60 mL). La capa orgánica se lavó con 0,5N HCl seguido por 1N LiCl solución y luego se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano para dar 1,9 g (90%) de compuesto blanco en forma de un sólido amorfo amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,34 - 7,30 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,77

(s, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 0,21 (s, 9H).

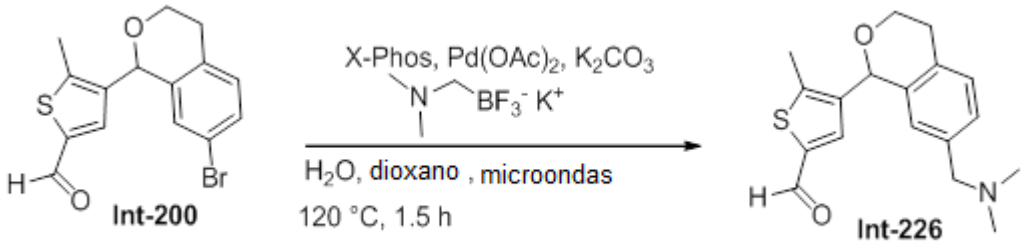
Ejemplo 106: 4-(7-Ciclopropil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)-5- metiltiofen-2-carbaldehído Int-225



Un recipiente de base redonda de 500 ml se cargó con bromuro **Int-200** (1,5 g, 4,4 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (1,32 g, 8,90 mmol), 1,00 M de carbonato de potasio en agua (13,3 mL, 13,3 mmol) complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II) con diclorometano (1:1) (363 mg, 0,445 mmol) y 1,4-dioxano (40,0 mL). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó con agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO eluyendo con 0-40% de EtOAc en hexano para dar 921 mg (70%) del compuesto del título en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,72 (s, 1H), 7,38 (s, 1H),

7,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,18 – 4,12 (m, 1H), 3,93 – 3,86 (m, 1H), 3,12 – 3,02 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,80 – 1,72 (m, 1H), 0,93 – 0,85 (m, 2H), 0,62 – 0,50 (m, 2H). LCMS (FA): m/z 299,5 (M+1).

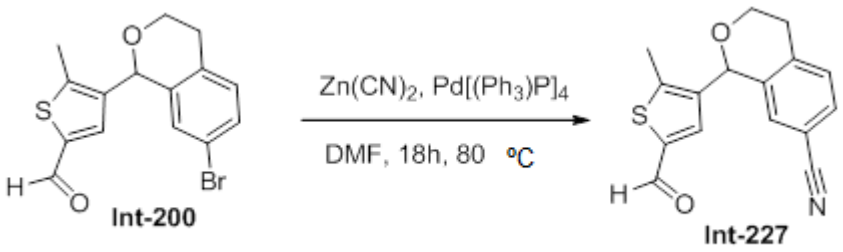
Ejemplo 107: 4-{7-[(Dimetilamino)metil]-3,4-dihidro-1H-isocromen- 1-il}-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-226



Una solución de bromuro **Int-200** (880 mg, 2,6 mmol), paladio (II) acetato (10 mg, 0,05 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-tri-i-propil-1,1'-bifenilo (45 mg, 0,094 mmol), [(dimetilamino)metil](trifluoro)borato de potasio (1-) (645,87 mg, 3,9142 mmol) y carbonato de potasio (720 mg, 5,2 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (10 ml) se agitó a reflujo durante 16 h bajo argón. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y las sustancias volátiles se removieron al vacío. La mezcla acuosa resultante se extrajo 2 x EtOAc y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO eluyendo con usando 0–20% MeOH en DCM para dar 741 mg (90%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,69 (s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 1H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,40 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,28 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,19 (s, 6H). LCMS (FA): m/z 316,0 (M+1).

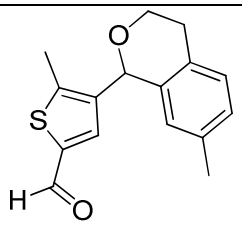
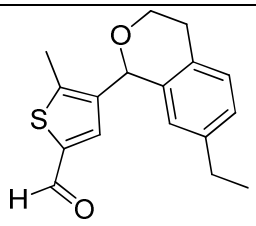
Ejemplo 108: 1-(5-Formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isocromen-7-carbonitrilo Int-227



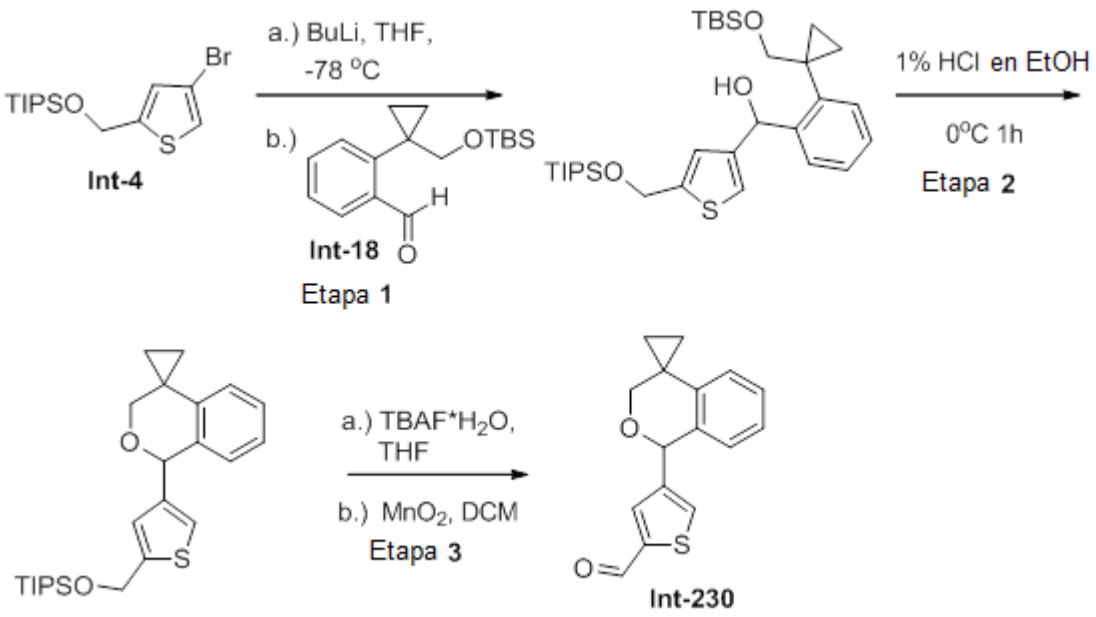
Un tubo de microondas se cargó con bromuro **Int-200** (2,00 g, 5,93 mmol), DMF (7 mL) y cianuro de zinc (0,42 g, 3,6 mmol) y el recipiente se desgasificó burbujeando nitrógeno. Tetrakis(trifenilfosfina) paladio (0) (0,548 g, 0,474 mmol) luego se añadió, el recipiente se selló y la mezcla se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 90 min. Después de enfriar hasta temp ambiente, la mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo

tres veces con EtOAc. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco restante (1,27g, 76%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,76 (s, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,35 – 7,31 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,33 – 4,15 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,27 – 3,12 (m, 1H), 3,00 – 2,83 (m, 1H), 2,60 (s, 3H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de zinc organorreactivo en la etapa 2 usando el solvente y la temperatura enumerada.

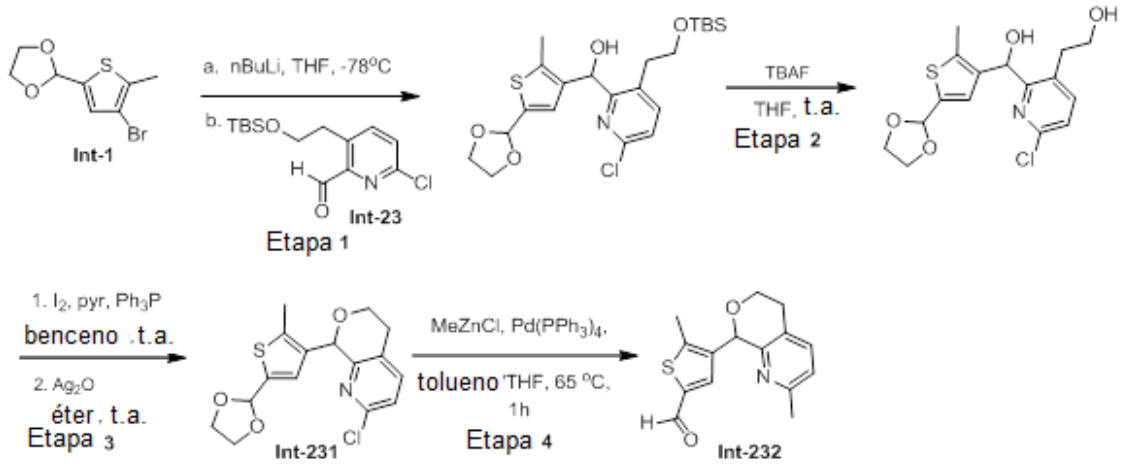
Etapa 2 organozinc, solvente, temperatura	Producto	Datos de LC/MS
Cloruro de metilzinc, THF, 60 °C	 **Int-228**	LCMS (FA): m/z 273,1 (M+1)
Dietilzinc, THF, 60 °C	 **Int-229**	LCMS (FA): m/z 287,1 (M+1)

Ejemplo 109: 4-(1'H-espiro[ciclopropan-1,4'-isochromen]-1'-il)tiofen-2-carbaldehído Int-230



Las etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 96**, etapas 1 y 2 a partir de bromuro **Int-4** y aldehído **Int-18**, usando 1% HCl en etanol en vez de TFA para la etapa 2. Etapa 3 se realizó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 99**, Etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,88 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 – 7,59 (m, 1H), 7,22 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 1,14 – 1,04 (m, 2H), 1,00 – 0,91 (m, 2H).

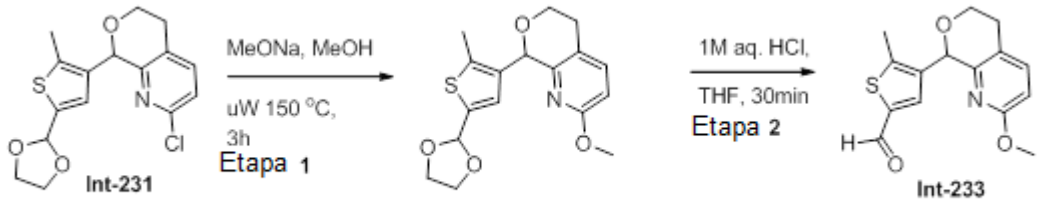
Ejemplo 110: 2-Cloro-8-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridina Int-231 y 5-Metil-4-(2-metil-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)tiofen-2-carbaldehído Int-232



Las etapas 1, 2 y 3 se realizaron de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 97**, etapas 1, 2 y 3 a partir de bromuro **Int-1** y aldehído **Int-23** para obtener 2-cloro-8-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridina **Int-231**. Etapa 4 se realizó de la siguiente manera: En un recipiente de base redonda de 100 mL equipado con un condensador de reflujo, to una solución de cloropiridina **Int-231** (569 mg, 1,68 mmol) en THF (12,0 mL) bajo atmósfera de argón se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (195 mg, 0,17 mmol) seguido por 2,0 M de MeZnCl en THF solución (1,68 mL, 3,37 mmol). La reacción se calentó a 65 °C durante 1 hora. Tolueno (6,00 mL, 56,3 mmol) se añadió luego a la reacción y la mezcla se calentó a 65 °C durante 1 hora, durante lo cual se formó un precipitado negro. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con salmuera y EtOAc. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y las capas se separaron. La capa orgánica se concentró al vacío, el residuo se diluyó con 1M HCl y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna (40g ISCO 30% de EtOAc en hexanos isocráticos) para dar 415 mg (90%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,71 (s, 1H), 7,53 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,10 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,07 – 3,97 (m, 1H), 3,84 (dq, J = 11,6, 4,1 Hz, 1H), 3,06 – 2,92 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,33 (s, 3H).

Ejemplo 111: 4-(2-Metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-233



Etapa 1: 8-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-2-metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridina

Una suspensión de cloropirimidina **Int-231** (914 mg, 2,70 mmol) y metóxido de sodio (731 mg, 13,5 mmol) en metanol (12,0 mL, 296 mmol) se purgó con argón, se tapó y se agitó con irradiación por microondas a 150 °C durante 3 h. La reacción

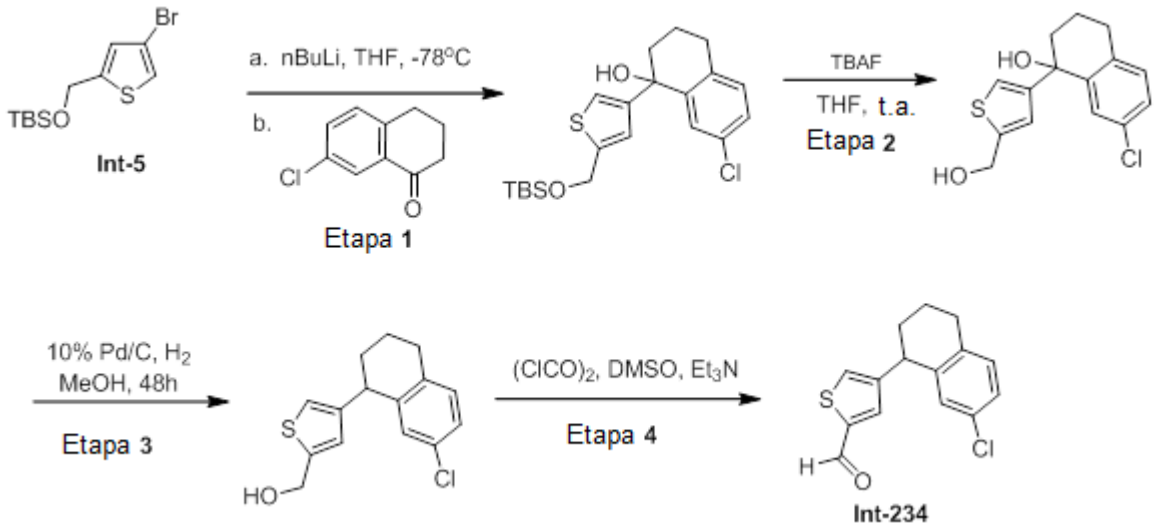
se concentró al vacío y el residuo se diluyó con NH_4Cl saturado, agua y DCM. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2x con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (columna 80g, 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título (0,762g, 85%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,33 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,56 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,16 – 3,90 (m, 5H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,53 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(2-Metoxi-5,8-dihidro-6H-pirano[3,4-b]piridin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

Etapa 4 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97**, etapa 4 a partir del material de partida anterior para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,70 (s, 1H), 7,42 – 7,32 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,22 – 4,13 (m, 1H), 3,95 – 3,84 (m, 1H), 3,70 (s, 3H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,77 – 2,69 (m, 1H), 2,65 (s, 3H).

Ejemplo 112: 4-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-

il)tiofen-2-carbaldehído Int-234



Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 97**, etapas 1 y 2 a partir de bromuro **Int-5** y 7-cloro-1-tetralona asequible en comercios. Las eapas 3 y 4 se realizaron de la siguiente manera:

Etapa 3: [4-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol

Una botella Parr se cargó con [4-(7-cloro-3,4-dihidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol (el producto de la etapa 2 anterior, 0,512g, 1,74 mmol) y metanol (100 mL) y los contenidos se desgasificaron con nitrógeno. paladio sobre carbón al 10%, (0,250 g) se añadió, el recipiente se purgó con vacío y se cargó con gas hidrógeno y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a 53 psi durante 48h. La mezcla

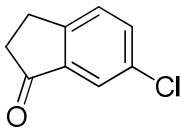
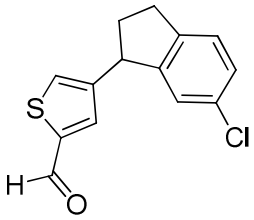
se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título, 0,192g (40%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,11 – 7,02 (m, 2H), 6,95 – 6,91 (m, 1H), 6,79 – 6,72 (m, 2H), 4,81 – 4,72 (m, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 1H), 2,88 – 2,70 (m, 2H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 2H), 1,79 – 1,68 (m, 2H).

Etapa 4: 4-(7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)tiofen-2-carbaldehído

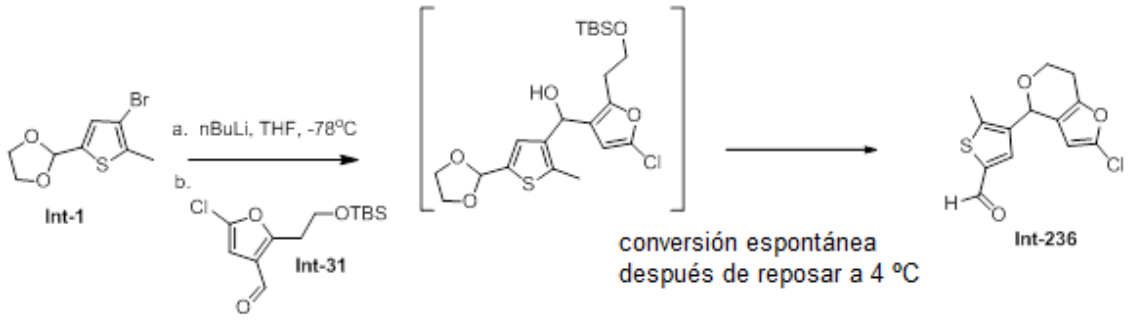
Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se cargó con DCM (4,89 mL) y cloruro de oxalilo (0,182 mL, 2,15 mmol) y los contenidos se enfriaron hasta -60 °C. Dimetilsulfóxido (0,333 mL, 4,69 mmol) se añadió gota a gota con agitación, seguido por una solución de [4-(7-cloro-1,2,3,4-tetrahidronaftalen-1-il)-2-tienil]metanol (0,545 g, 1,95 mmol) en DCM (2,51 mL) en una corriente lenta. La reacción se agitó durante 10 min a -60 °C. Trietilamina (1,36 mL, 9,77 mmol) se añadió y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo (0,489g, 90%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,89 – 9,81 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,29 – 7,27 (m, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 1H), 7,10 – 7,06 (m, 1H), 6,91 – 6,87 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 2,91 – 2,74 (m, 2H), 2,20 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,69 (m, 3H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 112** a partir de los materiales de partida apropiados:

Bromuro, cetona (materiales de partida)	Producto (Int N.°)	Datos de LC/MS
Int-5, 	 **Int-235**	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,87 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,27 – 7,19 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,52 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,60 – 2,50 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 1H).

Ejemplo 113: 4-(2-Cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-236

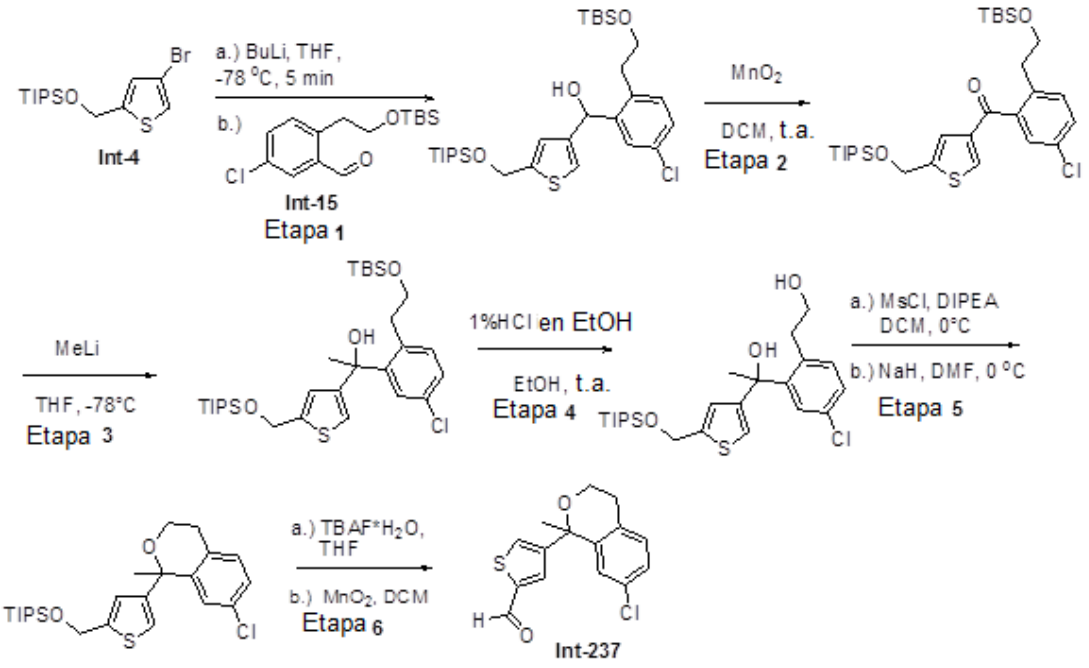


4-(2-Cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

A un recipiente de base redonda de 100 mL de 3 bocas secado en horno se añadió bromuro **Int–1** (459,7 mg, 1,845 mmol) y THF (7,19 mL). La solución se enfrió hasta –78 °C bajo argón. 2,50 M de *n*–BuLi en hexano (0,7949 mL, 1,987 mmol) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura a menos de –70 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min. Una solución de aldehído **Int–31** (410,0 mg, 1,419 mmol) en THF (1,80 mL) se añadió y la solución resultante se agitó durante 10 min a –78 °C. La reacción se neutralizó con agua y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla bifásica se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 30% de EtOAc en hexano) para obtener el intermediario [2–(2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–cloro–3–furil][5–(1,3–dioxolan–2–il)–2–metil–3–tienil]–metanol (352 mg, 54%) as a aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–d) δ 7,07 (s, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,69 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 2H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,85 – 3,79 (m, 2H), 3,30 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,02 – 2,85 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,04 (s, 6H); LCMS (AA): (M+H) 441/443. Este intermediario se almacenó en el refrigerador durante 63 h, durante lo cual el aceite se volvió anaranjado y el

análisis de LC/MS indicó que se produjeron destilación espontánea, ciclación y desprotección de acetal. El aceite anaranjado se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 25% de EtOAc en hexano) para dar 143 mg (36%) de 4-(2-cloro-6,7-dihidro-4H-furo[3,2-c]piran-4-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,75 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 2,97 – 2,85 (m, 1H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,58 (s, 3H); LCMS (AA): (M+H) 283,0/285,0.

Ejemplo 114: 4-(7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il) tiofen-2-carbaldehído Int-237



La Etapa 1 se realizó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 98**, etapa 1 a partir de bromuro **Int-4** y aldehído **Int-15** para obtener [2-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil](5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)metanol. Las Etapas 2-6 se realizaron de la siguiente manera:

Etapa 2: [2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil](5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)metanona

A una solución de [2-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil](5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)metanol (950 mg, 1,67 mmol) en DCM (20 mL) se añadió MnO_2 (1,45 g, 16,7 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (80g, eluyendo con 0% de EtOAc en hexano durante 3 min, luego gradiente a 5% de EtOAc en Hexano, 50 mL/min de flujo) para dar 722mg (76%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,97 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (m, 2H),

7,33 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 4,97 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 3,64 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,73 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,21 – 1,09 (m, 3H), 1,05 (d, J = 6,7 Hz, 18H), 0,76 (s, 9H), −0,13 (s, 6H).

Etapa 3: 1-[2-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil]- 1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)etanol

A una solución de [2-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil](5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)metanona (720 mg, 1,27 mmol) en THF (15 mL) se añadió gota a gota 1,6 M de MeLi en Et_2O solución (0,87 mL, 1,40 mmol) a −78 °C bajo atmósfera de argón y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (80 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (80 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (40g, eluyendo con 5% de EtOAc en hexano, 40 mL/min de flujo) para dar 351mg (47%) de producto en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 3,39 (t, J =

7,0 Hz, 2H), 2,72 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,78 (s, 3H), 1,18 – 1,03 (m, 3H), 1,01 (d, J = 6,4 Hz, 18H), 0,80 (s, 9H), –0,09 (s, 6H).

Etapa 4: 1–[5–Cloro–2–(2–hidroxietil)fenil]–1–(5–{[(triisopropilsilil)oxi]metil}–3–tienil)etanol

A una solución de 1–[2–(2–{[ter–butil(dimetil)silil]oxi}etil)–5–clorofenil]–1–(5–{[(triisopropilsilil)oxi]metil}–3–tienil)etanol (340 mg, 0,58 mmol) en EtOH (5,0 mL, 85,6 mmol) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (5,00 mL, 0,60 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g, eluyendo con 20% de EtOAc en hexano, 40 mL/min de flujo) para dar 218mg (80%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 7,54 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 6,61 (s, 1H), 5,77 (s, 1H),

4,83 (s, 2H), 4,53 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 3,31 (s, 2H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 1,79 (s, 3H), 1,14 – 1,03 (m, 3H), 1,00 (d, J = 6,4 Hz, 18H).

Etapa 5: {[4-(7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)-2-tienil]metoxi}(triisopropil)silano

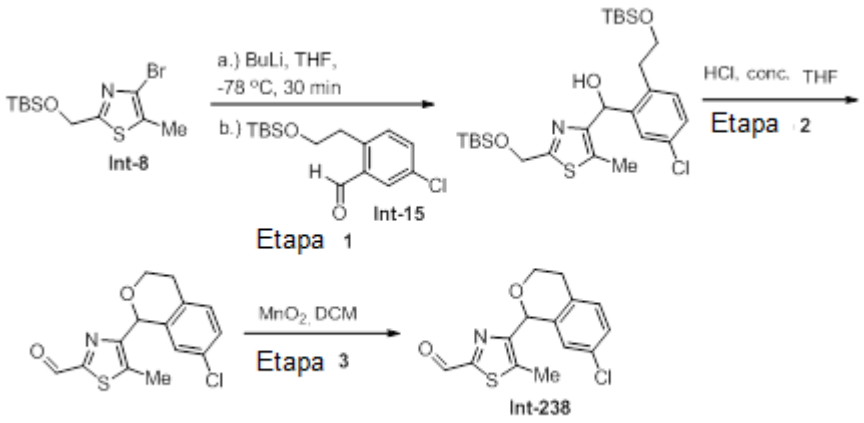
A una solución de 1-[5-cloro-2-(2-hidroxietil)fenil]-1-(5-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-3-tienil)etanol (180 mg, 0,38 mmol) en DCM (5,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,13 mL, 0,77 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (32,7 uL, 0,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de agua (60 mL) y se extrajo con DCM (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se disolvió en DMF (2,0 mL) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. NaH 60% en aceite mineral (30,7 mg, 0,77 mmol) se añadió a la solución a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (24g,

eluyendo con 0% de EtOAc en hexano durante 2 min, luego gradiente a 10% de EtOAc en hexano durante 15 min, 40 mL/min de flujo) para dar 68mg (39%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,20 – 7,12 (m, 2H), 7,07 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 3,87 (ddd, J = 11,6, 5,9, 3,0 Hz, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 2,99 (ddd, J = 16,2, 10,2, 6,0 Hz, 1H), 2,64 (dt, J = 16,4, 3,3 Hz, 1H), 1,82 (s, 3H), 1,19 – 1,10 (m, 3H), 1,07 (d, J = 6,1 Hz, 18H).

Etapa 6: 4-(7-Cloro-1-metil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il) tiofen-2-carbaldehído

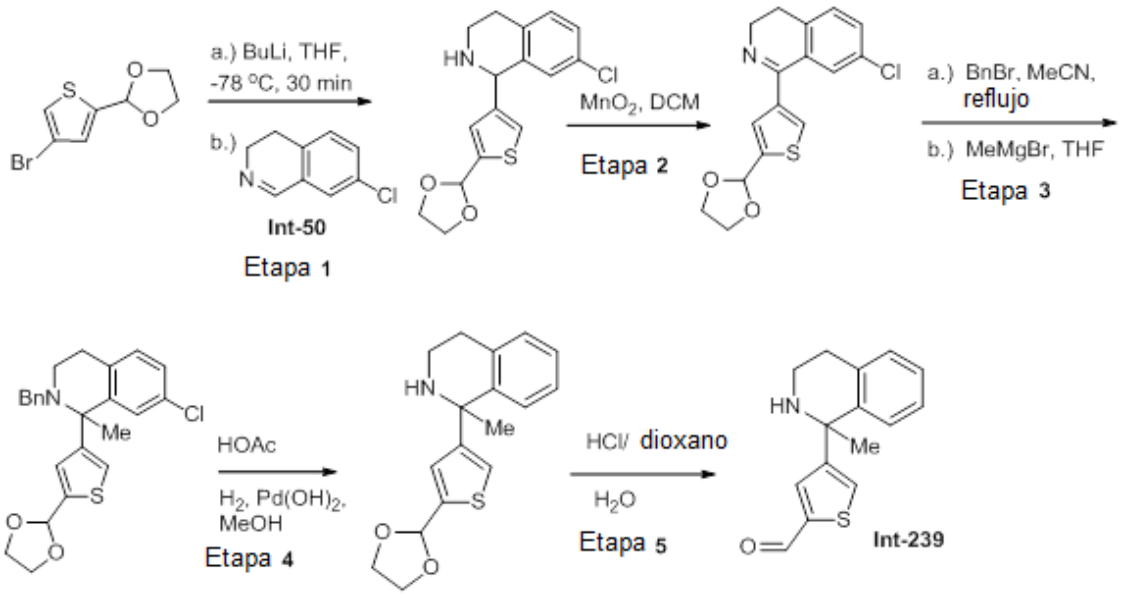
Etapa 6 se realizó de una manera análoga a la descrita en el Ejemplo 35, Etapa 4 para proporcionar el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,89 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,22 (dd, J = 8,2, 2,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,08 (m, 2H), 3,93 (ddd, J = 11,6, 5,7, 3,4 Hz, 1H), 3,70 – 3,59 (m, 1H), 3,01 (ddd, J = 15,9, 9,8, 5,8 Hz, 1H), 2,69 (dt, J = 16,4, 3,6 Hz, 1H), 1,88 (s, 3H).

Ejemplo 115: 4-(7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído Int-238



Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 96**, a partir de bromuro **Int-8** y aldehído **Int-15** usando HCl/THF en vez de TFA para la etapa 2. Etapa 3 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 99**, etapa 4b para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,78 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,0 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,57 (s, 3H).

Ejemplo 116: 4-(1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)tiofen-2-carbaldehído Int-239



Etapas 1 y 2: 7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina

La Etapa 1 se realizó de una manera análoga a la descrita en el **Ejemplo 100,** etapa 1 a partir de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano e imina **Int-50** como material de partidas. La Etapa 2 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 99,** etapa 4b. LCMS (FA) M+1 320.

Etapa 3: 2-Bencil-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-1-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina (0,173 g, 0,541 mmol) en CH_3CN (20,0

mL, 383 mmol) se añadió bromuro de bencilo (0,120 g, 0,703 mmol) y la solución se agitó a reflujo durante 2 hrs. La reacción se concentró al vacío y el residuo se suspendió en THF (30,0 mL, 3,70E2 mmol). 3,00 M de bromuro de metilmagnesio en éter (0,541 mL, 1,62 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 hrs. Se neutralizó por vertido en 30 ml de solución saturada de NH_4Cl, luego se extrajo con 30 ml de EtOAc dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por columna flash (40g, eluyente 20–100% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (0,143 g, 62%). LCMS (AA) M+1 426.

Etapa 4: 1–[5–(1,3–Dioxolan–2–il)–3–tienil]–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolina

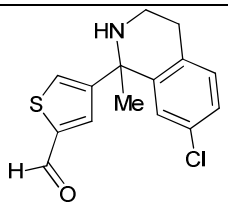
A una solución de 2–bencil–7–cloro–1–[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil]–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolina (0,722 g, 1,69 mmol) en metanol (40,0 mL, 987 mmol) y ácido acético (1,00 mL, 17,6 mmol)se añadió 0,20g 20% hidróxido de paladio y la mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (presión de balón) durante la noche. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por

columna flash (40g, eluyente 20–100% de EtOAc en hexano) para proporcionar el compuesto del título (138 mg, 24%). LCMS (AA) M+1 302.

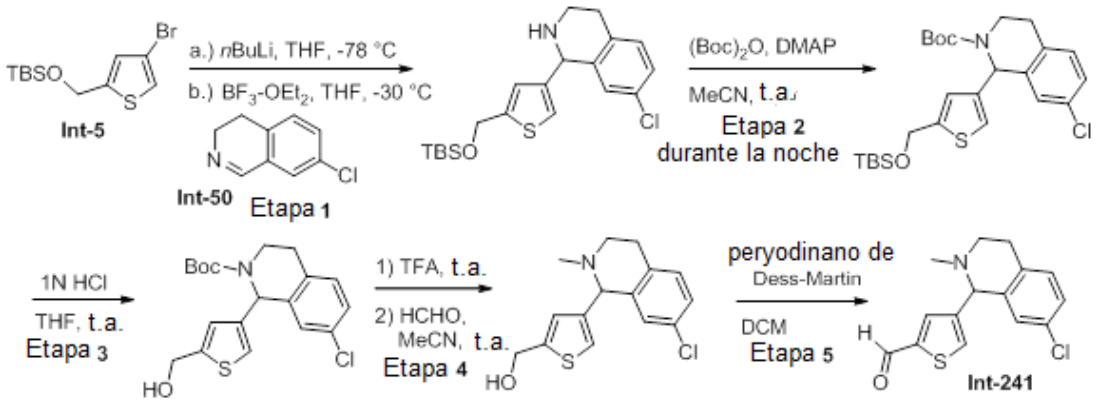
Etapa 5: (1–Metil–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolin–1–il)tiofen–2–carbaldehído

A una solución de 1–[5–(1,3–dioxolan–2–il)–3–tienil]–1–metil–1,2,3,4–tetrahidroisoquinolina (0,1108 g, 0,3676 mmol) en agua (1,0 mL, 56 mmol) se añadió ácido toluensulfónico (15,0 mL, 93,2 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hr. La reacción se vertió en 50 ml de agua y se extrajo dos veces con 20 ml de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 ml de solución saturada de $NaHCO_3$, luego se secó sobre MgSO4, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título (75 mg, 80% de rendimiento). LCMS (AA) M+1 258.

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 116**, excepto porque la Etapa 4 no se llevó a cabo:

Entrada	Producto (Int N.°)	Datos de LC/MS
1	 Int-240	LCMS (AA) M+1 292

Ejemplo 117: 4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)tiofen-2-carbaldehído Int-241



Etapas 1, 2 y 3: 7-cloro-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo

Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 100,** etapas 1 y 2 a partir de **Int-5** e imina **Int-50.** Etapa 3 se realizó de una manera análoga a la

descrita en **Ejemplo 97**, etapa 4. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 4: [4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-2-tienil]metanol

Una solución de 7-cloro-1-[5-(hidroximetil)-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo (220 mg, 0,58 mmol) en TFA (4,00 mL, 51,9 mmol) se agitó durante 5 min a temperatura ambiente y luego se concentró al vacío. El residuo se azeotropó con tolueno dos veces y el residuo se secó a alto vacío durante 2 h. El residuo se disolvió en CH_3CN (5,0 mL), en cuyo momento se añadió 10 M de formaldehído en agua solución (0,24 mL, 2,90 mmol) seguido por triacetoxiborhidruro de sodio (246 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. A la reacción se añadió $NaHCO_3$ saturado (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24 g, eluyendo con 1% MeOH en DCM to 10% MeOH en DCM, 40 mL/min de flujo) para dar 150 mg (88%) del compuesto del

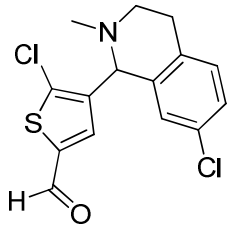
título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,14 – 7,02 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 4,75 (s, 2H), 4,30 (s, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,60 – 2,53 (m, 1H), 2,27 (s, 3H).

Etapa 5: 4-(7-Cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)tiofen-2-carbaldehído

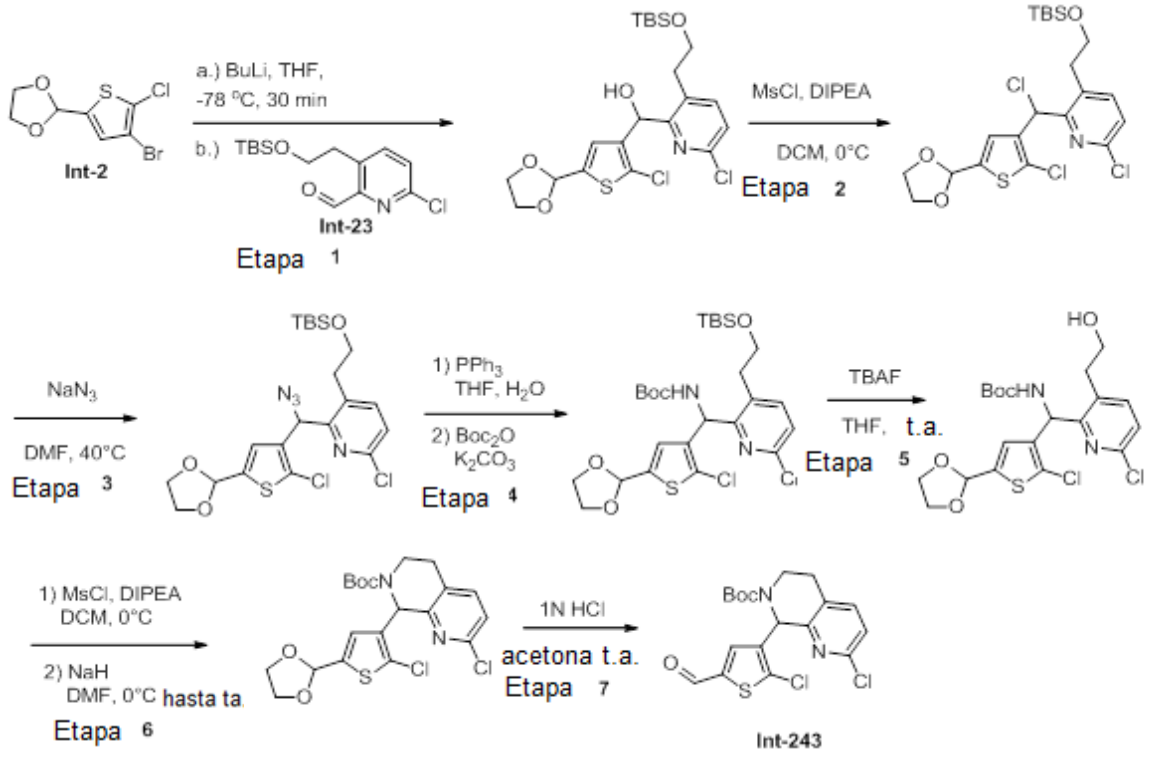
A una solución de [4-(7-cloro-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-2-tienil]metanol (145 mg, 0,49 mmol) en DCM (3,0 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (314 mg, 0,74 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g, eluyendo con 10% de EtOAc en DCM durante 5 min, luego gradiente a 30% de EtOAc en DCM, 40 mL/min de flujo) para dar 80mg (60%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 9,83 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,21 – 7,12 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 3,15 – 3,05 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H),

2,72 – 2,62 (m, 1H), 2,29 (s, 3H). LCMS (FA): m/z = 292,3 (M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 117**, comenzando con bromuro **Int-6**:

Entrada	**Producto (Int N.°)**	**Datos de LC/MS**
1	 **Int-242**	LCMS (FA): m/z = 326,2 (M+H)

Ejemplo 118: 2-cloro-8-(2-cloro-5-formil-3-tienil)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-carboxilato de ter-butilo Int-243



Etapa 1: [3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol

La Etapa 1 se realizó de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 96,** etapa 1 a partir de **Int-2** y aldehído **Int-23.** Las etapas restantes se realizaron de la siguiente manera:

Etapa 2: 3-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloro-2-{cloro[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}piridina

A una solución de [3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-

6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metanol (270 mg, 0,55 mmol) en DCM (6,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,83 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (44,7 uL, 0,58 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 16 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g, eluyendo con 10% de EtOAc en hexanos, 40 mL/min de flujo) para dar 231 mg (82%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,77 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 2H), 3,86 (dt, J = 11,3, 5,8 Hz, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 1H), 2,94 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), -0,11 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Etapa 3: 2-{Azido[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridina

A una solución de 3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloro-2-{cloro[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-

tienil]metil}piridina (225 mg, 0,44 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió azida de sodio (43,1 mg, 0,66 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora a 40 °C. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con hexano:EtOAc (1:1) solución (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (24g, eluyendo con 5% de EtOAc en hexano, 40 mL/min de flujo) para dar 222 mg (97%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,76 (dt, J = 10,6, 5,5 Hz, 1H), 3,58 (dt, J = 10,1, 6,7 Hz, 1H), 2,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 0,77 (s, 9H), −0,12 (s, 3H), −0,14 (s, 3H).

Etapa 4: {[3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}carbamato de ter-butilo

A una solución de 2-{azido[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]metil}-3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridina (1,52 g, 2,95 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió

agua (2,00 mL, 111 mmol) seguido por PPh_3 (850 mg, 3,24 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 11 h. A la mezcla se añadió K_2CO_3 (611 mg, 4,42 mmol) seguido por Boc_2O (965 mg, 4,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 12 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (80g, eluyendo con 5% de EtOAc en hexano durante 15min, luego gradiente a 30% de EtOAc en hexano durante 10min, 40 mL/min de flujo) para dar 1,62g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 2H), 3,94 – 3,85 (m, 2H), 3,82 – 3,67 (m, 2H), 2,95 – 2,77 (m, 2H), 1,36 (s, 9H, 0,79 (s, 9H), -0,10 (s, 3H), -0,12 (s, 3H).

Etapa 5: {[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][6-cloro-3-(2-hidroxietil)piridin-2-il]metil}carbamato de ter-butilo

A una solución de {[3-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-6-cloropiridin-2-il][2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-

tienil]metil}carbamato de ter-butilo (190 mg, 0,32 mmol) en THF (5,0 mL) se añadió TBAF hidrato (108 mg, 0,387 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (12g, eluyendo con 50% de EtOAc en hexano durante 5 min, luego gradiente a 80% de EtOAc en hexano durante 10min, 40 mL/min de flujo) para dar 148 mg (97%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,74 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,77 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,95 (m, 2H), 3,95 – 3,86 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 2H), 2,88 – 2,71 (m, 2H), 1,36 (s, 9H).

Etapa 6: 2-cloro-8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-carboxilato de ter-butilo

A una solución de {[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil][6-cloro-3-(2-hidroxietil)piridin-2-il]metil}carbamato de ter-butilo (500 mg, 1,05 mmol) en DCM (15 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,37 mL, 2,10 mmol) seguido por cloruro de metansulfonilo (0,09 mL, 1,16 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó

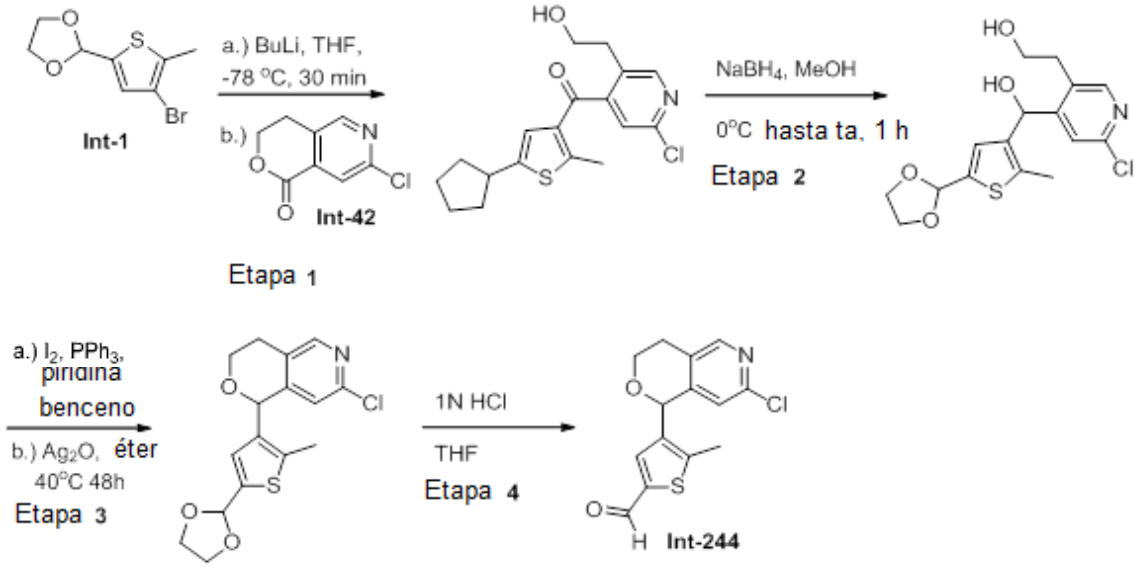
por adición de agua (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DMF (7,0 mL) y luego NaH 60% en aceite mineral (63,1 mg, 1,58 mmol) se añadió a la solución a 0 °C. La reacción se agitó durante 18 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (Gold 40g, eluyendo con 20% de EtOAc en hexano, 35mL/min de flujo) para dar 445mg (93%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,76 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,84 (m, 2H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

Etapa 7: 2-cloro-8-(2-cloro-5-formil-3-tienil)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-carboxilato de ter-butilo

A una solución de 2-cloro-8-[2-cloro-5-(1,3-dioxolan-2-il)-3-tienil]-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-carboxilato de ter-butilo (470 mg, 1,03 mmol) en acetona (18,8 mL) se añadió 1,0

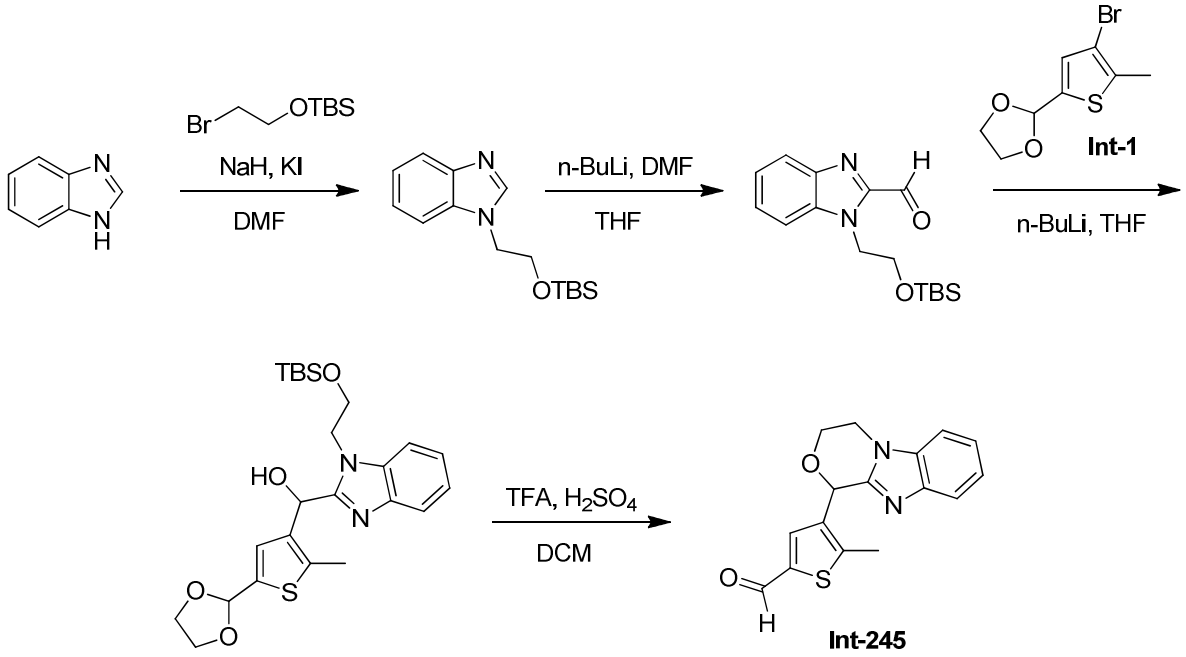
M de HCl en agua (5,00 mL, 5,00 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 15 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla acuosa resultante se transfirió a un embudo de separación y se extrajo con EtOAc (100 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (40g, eluyendo con 30% de EtOAc en hexano durante 10min, luego gradiente a 50% de EtOAc en Hexano durante 10min, 40 mL/min de flujo) para dar 411mg (97%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,72 (s, 1H), 7,84 – 7,75 (m, 2H), 7,41 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,19 – 4,07 (m, 1H), 3,39 – 3,28 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 2H), 1,38 (s, 9H).

Ejemplo 119: 5-Cloro-4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-pirano[4,3-c]piridin-1-il)tiofen- 2-carbaldehído Int-244



Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga a la descrita en **Ejemplo 98,** Etapas 1 y 2 a partir de los materiales de partida apropiados **Int-1** y **Int-42**. Etapas 3 y 4 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 97,** etapas 3 y 4 para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,74 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,10 (ddd, J = 11,5, 5,5, 3,8 Hz, 1H), 3,87 (ddd, J = 11,5, 9,3, 4,1 Hz, 1H), 3,00 (ddd, J = 15,2, 9,3, 5,5 Hz, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).

Ejemplo 120: 4-(3,4-Dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-245



Etapa 1: 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol

A un recipiente de base redonda de se añadió 1H-bencimidazol (0,802 g, 6,78 mmol) disuelto en DMF (20,0 mL) e hidruro de sodio (0,543 g, 13,57 mmol) se añadió lentamente a la solución a 0 °C. Yoduro de potasio (3,38 g, 20,35 mmol) y (2-bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (**Int-1**, 2,91 mL, 13,57 mmol) se añadieron a la suspensión y la reacción se calentó a 40 °C durante la noche. Metanol (3 mL) se añadió para neutralizar la reacción y la solución se vertió en agua. Esto luego se extrajo usando EtOAc (3X). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con agua, se secaron con $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (columna de 40g, 30–100% EtOAc/Hex durante 15 min) para obtener 1,15 g (61%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,11 (s, 1H), 7,99 – 7,91 (m, 1H), 7,57 – 7,51 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 2H), 4,42 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,08 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 0,96 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: 1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol-2-carbaldehído

En un recipiente 1-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol (1,05 g, 3,80 mmol) se disolvió en THF (100,0 mL) y se enfrió hasta −78 °C. Una solución de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,28 mL, 5,70 mmol) se añadió por medio de una jeringa a −78 °C. DMF (0,833 g, 11,39 mmol) luego se añadió a la solución a −78 °C. La reacción se agitó durante 30 min y luego el ácido acético (0,684 g, 11,39 mmol) en 1mL de THF se añadió para neutralizar la reacción. El solvente se removió y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (columna 80g, 0–50% EtOAc/Hex) para obtener 0,823 g (71%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,36 (s, 1H), 8,15 (dt, *J* = 8,2, 1,0

Hz, 1H), 7,81 (dt, *J* = 8,4, 0,9 Hz, 1H), 7,69 (ddd, *J* = 8,3, 7,1, 1,2 Hz, 1H), 7,61 (ddd, *J* = 8,2, 7,0, 1,2 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 4,22 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 0,94 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

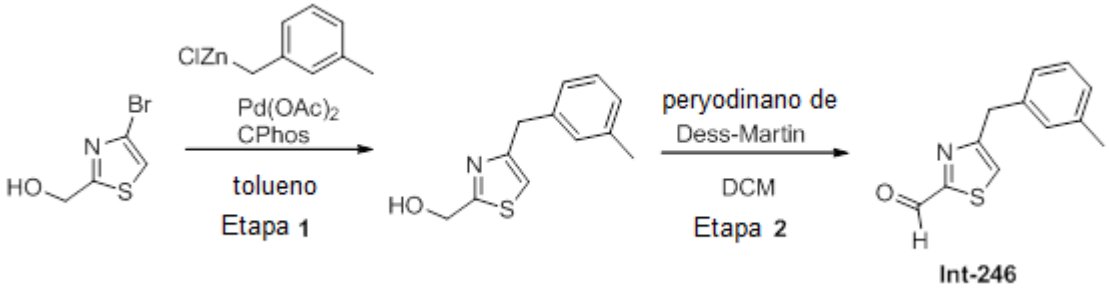
Etapa 3: [1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol-2-il][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

Una solución de 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,95 mL, 4,88 mmol) se añadió a un recipiente y se disolvió en THF (60,0 mL). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y 1-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol-2-carbaldehído (0,825 g, 2,71 mmol) disuelto en THF (10,0 mL) se añadió a la solución rápidamente. La solución resultante se agitó durante 5 min, luego 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (0,945 g, 3,79 mmol) se añadió a la solución a -78 °C. La reacción se agitó durante 30 min, luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl . La mezcla se extrajo con EtOAc (3X) y las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (columna de 40g, 0-100% EtOAc/Hex durante 15 min) para obtener 0,732 g (57%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 475,2 (M+H).

Etapa 4: 4-(3,4-Dihidro-1H-benzo[4,5]imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

[1-(2-{[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-1H-bencimidazol-2-il][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (0,721 g, 1,52 mmol) se disolvió en DCM (3,0 mL). TFA (10,0 mL, 130 mmol) se añadió a la solución y la reacción se agitó durante 30 min a temperatura ambiente. Luego 98% H_2SO_4 (4 mL) se añadió a la reacción y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La solución se vertió en agua y se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de $NaHCO_3$ y la capa orgánica se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (columna de 40g, 50-100% EtOAc/Hex durante 15 min) para obtener 0,187 g (41%) del compuesto del título. LCMS (AA): *m/z* = 299,0 (M+H).

Ejemplo 121: 4-(3-Metilbencil)-1,3-tiazol-2-carbaldehído. Int-246



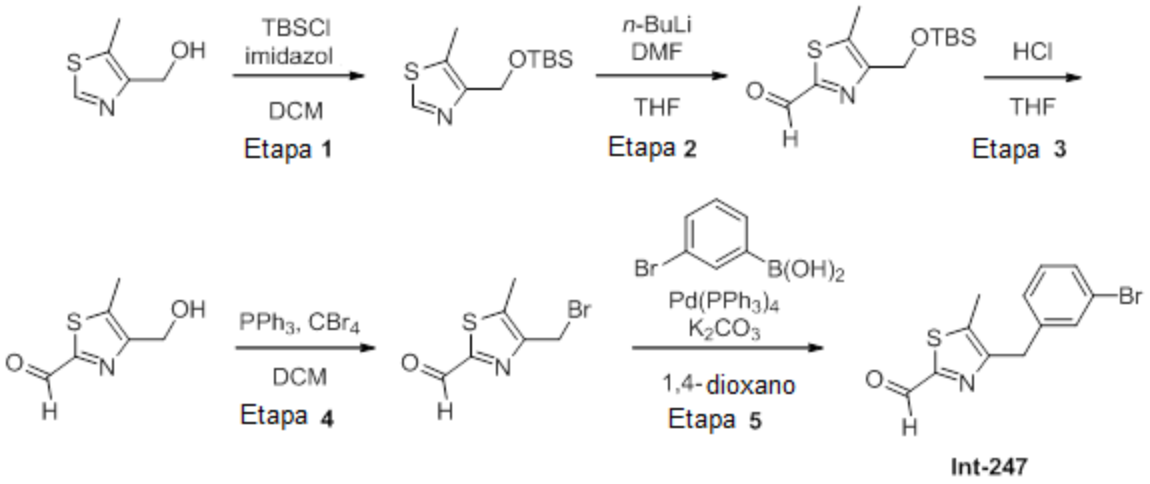
Etapa 1: [4-(3-Metilbencil)-1,3-tiazol-2-il]metanol.

Un tubo de reacción de microondas se cargó con (4-bromo-tiazol-2-il)-metanol (300 mg, 1,55 mmol), $Pd(OAc)_2$ (24,3 mg, 0,11 mmol) y 2-diciclohexilfosfino-2',6'-bis(N,N-dimetilamino)bifenilo (CPhos) (74,3 mg, 0,17 mmol) y los contenidos se disolvieron en tolueno (5,0 mL). Este recipiente de reacción se purgó con argón y luego se selló con tapa. A ello mixture se añadió gota a gota 0,5 M de cloruro de 3-metilbencilzinc en THF (7,73 mL, 3,87 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc y la capa orgánica se lavó con 0,5 N HCl seguido por agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20 % - 50 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 94 mg (28 %) del compuesto del título en forma de aceite viscoso amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,20 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 - 7,02 (m, 3H), 6,79 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 2,59 - 2,50 (br s, 1H), 2,33 (s, 3H).

Etapa 2: 4-(3-Metilbencil)-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

A una solución de [4-(3-metilbencil)-1,3-tiazol-2-il]metanol (170 mg, 0,78 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (493 mg, 1,16 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 157 mg (93 %) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,98 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,18 (m, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 3H), 4,20 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)

Ejemplo 122: 4-(3-Bromobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído Int-247



Etapa 1: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol.

A una solución de (5-metiltiazol-4-il)metanol (431 mg, 3,34 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió imidazol (341 mg, 5,00 mmol) seguido por TBSCl (553 mg, 3,67 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de 0,5 M HCl y la mezcla se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 507 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,52 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 2,50 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

Etapa 2: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

A una solución de 4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol (455 mg, 1,87 mmol) en THF (15,0 mL) se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,79 mL, 1,96 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió DMF (0,16 mL, 2,06 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 360 mg del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (s, 1H), 4,87 (s, 2H), 2,60 (s, 3H), 0,91 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

Etapa 3: 4-(Hidroximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

A una solución de 4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (360 mg, 1,33 mmol) en THF (2,5 mL) se añadió 3,0 M de HCl (0,72 mL, 2,16 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La

reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 112 mg del compuesto del título en forma de sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,88 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,46 – 2,07 (br s, 1H).

Etapa 4: 4-(Bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

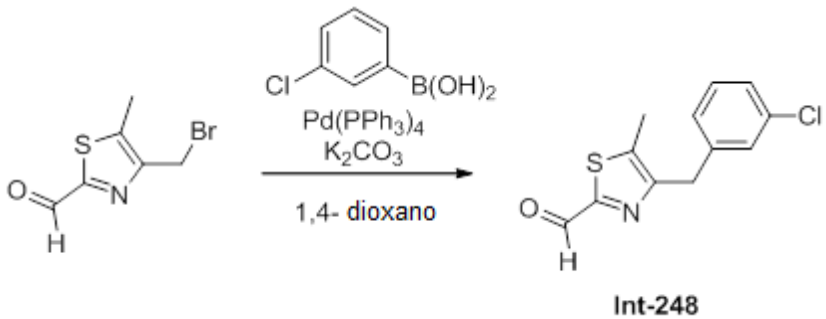
A una solución de 4-(hidroximetil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (542 mg, 3,45 mmol) en DCM (15,0 mL) se añadió PPh_3 (1,09 g, 4,14 mmol) seguido por CBr_4 (1,37 g, 4,14 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 493 mg del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,84 (s, 1H), 4,85 (s, 2H), 2,58 (s, 3H).

Etapa 5: 4-(3-Bromobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

Un vial de reacción de microondas se cargó con 4-

(bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (493 mg, 2,24 mmol), ácido 3-bromofenilborónico (562 mg, 2,69 mmol), K_2CO_3 (619 mg, 4,48 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (129 mg, 0,11 mmol). Al vial se añadió 1,4-dioxano (16,4 mL) seguido por agua (3,3 mL) a temperatura ambiente. Después de te vial se selló con tapa bajo atmósfera de argón, la reacción se calentó a 70 °C durante 90 min en un baño de aceite. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) seguido por HPLC preparativa para dar 237 mg del compuesto del título un aceite amarillo. LCMS (FA): *m/z*=298,1 (M+H).

Ejemplo 123: 4-(3-Clorobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído Int-248

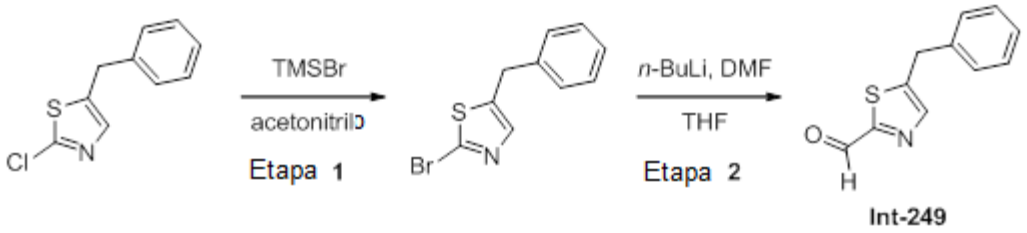


Int-248

Etapa 1: 4-(3-Clorobencil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

Un vial de reacción de microondas se cargó con 4-(bromometil)-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído (225 mg, 1,02 mmol), ácido 3-clorofenilborónico (192 mg, 1,23 mmol), K_2CO_3 (283 mg, 2,05 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (59,1 mg, 0,05 mmol). Al vial se añadió 1,4-dioxano (7,5 mL) seguido por agua (1,5 mL) a temperatura ambiente. Después de sellar el vial con tapa bajo atmósfera de argón, la reacción se calentó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La suspensión se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 151mg (56 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,87 (s, 1H), 7,24 – 7,17 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,13 (s, 2H), 2,50 (s, 3H).

Ejemplo 124: **5-Bencil-1,3-tiazol-2-carbaldehído. Int-249**



Etapa 1: 5-Bencil-2-bromo-1,3-tiazol.

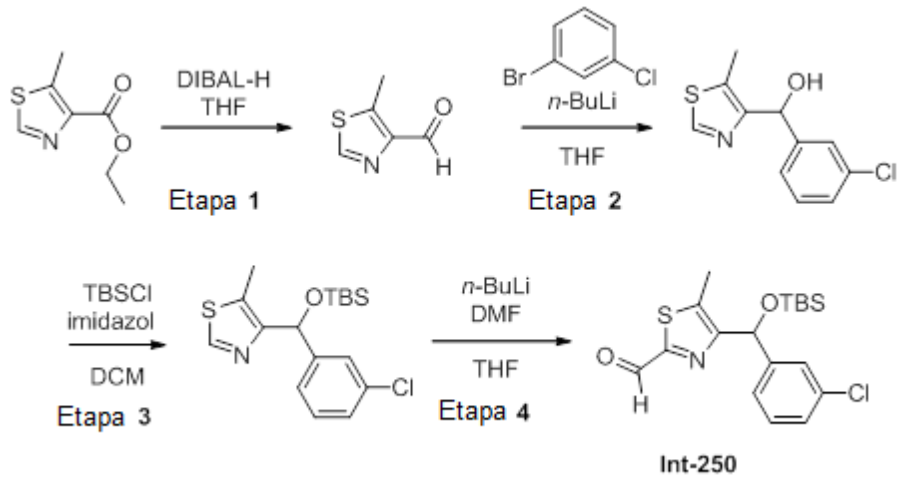
Bromotrimetilsilano (2,20 mL, 17 mmol) se añadió a una solución de 5-bencil-2-cloro-1,3-tiazol (0,70 g, 3,30 mmol) en MeCN (10,0 mL). La solución se calentó a 60 °C durante la noche. El solvente se removió luego por medio de rotovap. El sólido resultante se lavó con 1N NaOH y el sólido se recolectó por filtración. El sólido se lavó con agua, luego se secó en el horno durante la noche para dar 780 mg (92%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,43 – 7,16 (m, 6H), 4,10 (s, 2H).

Etapa 2: 5-Bencil-1,3-tiazol-2-carbaldehído.

A una solución de 5-bencil-2-bromo-1,3-tiazol (250 mg, 0,98 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió gota a gota 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (0,43 mL, 1,08 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de argón y la solución marrón resultante se mantuvo a -78 °C

durante 30 min. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de DMF (0,76 mL, 9,84 mmol) en THF (1,00 mL). Después de 30 min, la reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado. Esta mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y agitar. Se diluyó con agua y la capa acuosa luego se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0 % – 30 % de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 157 mg (78%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,90 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,42 – 7,18 (m, 5H), 4,24 (s, 2H).

Ejemplo 125: 4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído. Int-250



Etapa 1: 5-Metiltiazol-4-carbaldehído.

A una solución de etil 5-metiltiazol-4-carboxilato (794 mg, 5,05 mmol) en THF (21,6 mL) se añadió gota a gota 1,0 M de DIBAL-H en tolueno (5,56 mL, 5,56 mmol) bajo una atmósfera de argón a -78 °C y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó con agua (12,4 mL) a -78 °C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se vertió en 300 mL de sal saturada de Rochelle en agua y se diluyó con EtOAc. Las capas se agitaron juntas durante 1 hora. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 642 mg (54 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,22 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 2,83 (s, 3H).

Etapa 2: rac-(3-Clorofenil)(5-metil-1,3-tiazol-4-il)metanol.

3-Clorobromobenceno (0,65 mL, 5,50 mmol) en THF (24 mL) se enfrió a -78 °C bajo una atmósfera de argón. A la solución se añadió gota a gota 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (2,31 mL, 5,78 mmol) y la solución se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. A

la mezcla se añadió una solución de 5-metiltiazol-4-carbaldehído (350 mg, 2,75 mmol) en THF (12,3 mL) y la reacción se agitó a −78 °C durante 1 hora. La mezcla resultante se neutralizó con NH_4Cl saturado y se diluyó con EtOAc y agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 660 mg (56 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 7,50 – 7,43 (m, 1H), 7,32 – 7,19 (m, 3H), 6,01 (s, 1H), 2,51 (s, 3H). LCMS (FA): 241,9 (M + 1).

Etapa 3: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol.

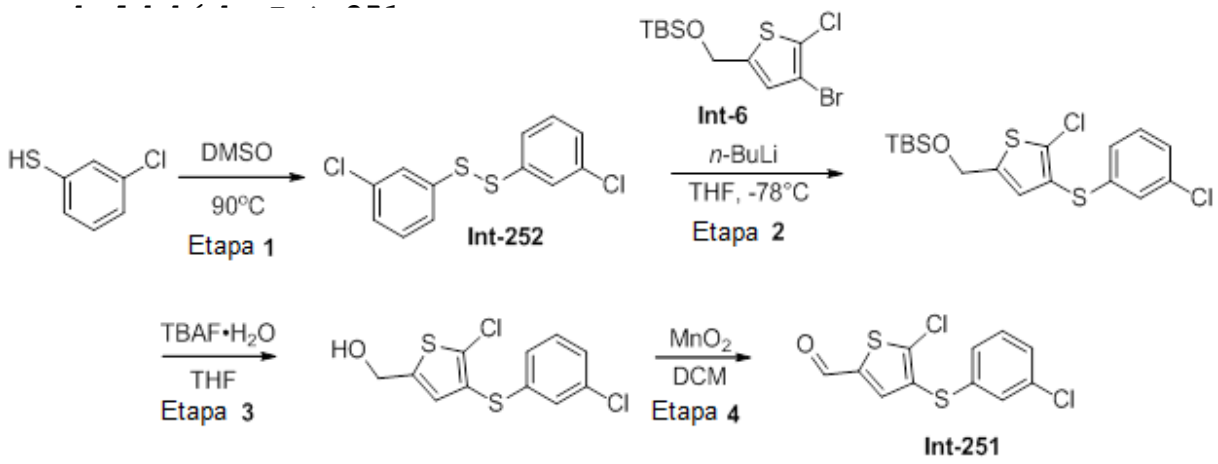
A una solución de rac-(3-clorofenil)(5-metil-1,3-tiazol-4-il)metanol (372 mg, 1,55 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió imidazol (279 mg, 4,10 mmol) seguido por TBSCl (257 mg, 1,71 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 549 mg (74 %) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400

MHz, cloroformo-*d*) δ 8,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,18 (dt, *J* = 7,8, 1,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 2,43 (s, 3H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), -0,07 (s, 3H).

Etapa 4: rac-4-[{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol-2-carbaldehído

A una solución de rac-4-[{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}(3-clorofenil)metil]-5-metil-1,3-tiazol (405 mg, 1,14 mmol) en THF (9,0 mL) se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,48 mL, 1,20 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió DMF (0,10 mL, 1,29 mmol) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con Et_2O (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 437 mg (87 %) del producto en forma de un aceite incoloro claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,88 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,30 – 7,19 (m, 3H), 6,19 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), -0,05 (s, 3H).

Ejemplo 126: 5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]tiofen-2-



Etapa 1: Bis(3-clorofenil)disulfuro Int-252

Una solución de 3-clorotiofenol (3,74 g, 25,8 mmol) en DMSO (1,83 mL, 25,8 mmol) se agitó y se calentó a 90 °C durante 4 hrs bajo argón. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La reacción luego se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (2x), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar 3,66 g (98%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,41 – 7,35 (m, 2H).

Etapa 2: ter-Butil({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metoxi)dimetilsilano

En un recipiente de base redonda de 100 mL de 3 bocas [(4-bromo-5-cloro-2-tienil)metoxi](ter-butil)dimetilsilano (**Int-6**, 0,268 g, 0,784 mmol) se disolvió en THF (6,700 mL) bajo una atmósfera de argón y la solución se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,345 mL, 0,862 mmol) y la solución amarilla se agitó durante 30 mins a -78 °C. A la mezcla se añadió bis(3-clorofenil) disulfuro (0,338 g, 1,18 mmol) en una cantidad mínima de THF y la reacción se agitó durante 15mins. La reacción luego se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (100 mL) y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite amarillo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0% to 5% de EtOAc en hexano) para dar 454 mg de compuesto del título impuro en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,21 - 7,10 (m, 3H), 7,07 - 7,02 (m, 1H), 6,69 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 1,0 Hz, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 3: {5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metanol

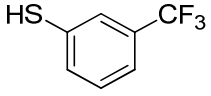
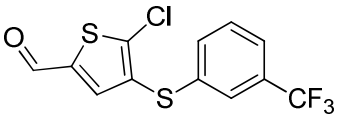
A una solución de ter-butil({5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metoxi)dimetilsilano (496,0 mg, 1,223 mmol) en THF (18,1 mL) se añadió una solución de TBAF hidrato (512,8 mg, 1,835 mmol) en THF (5,43 mL) a temperatura ambiente y la solución amarilla se agitó durante 1h. La reacción se neutralizó por adición de agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (25mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0% to 50% de EtOAc en Hexano) y luego se repurificó (0 a 25% de EtOAc en hexano) para dar 273 mg (73%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo turbio. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 6,95 – 6,92 (m, 1H), 5,72 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 5,8, 0,9 Hz, 2H); LCMS (AA): *m/z* = 272,9 (M–OH)

Etapa 4: 5-Cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]tiofen-2-carbaldehído

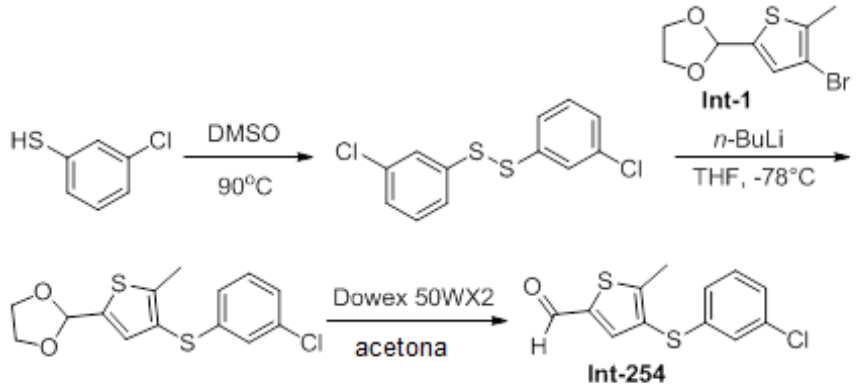
A una solución de {5-cloro-4-[(3-clorofenil)sulfanil]-2-tienil}metanol (270,5 mg, 0,9288 mmol) en DCM (34,24 mL) se añadió MnO_2 (807,5 mg, 9,288 mmol) y la reacción se agitó

durante 3 hr a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un taco de Celite y se enjuagó con EtOAc varias veces. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% de EtOAc en hexano) para dar 0,229 g (85%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,75 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 7,16 – 7,11 (m, 1H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del tiol de partida enumerado en la Etapa 1:

Material de partida tiol	**Producto**	**Datos de caracterización**
	 **Int-253**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,40 – 7,35 (m, 1H).

Ejemplo 127: 4-[(3-Clorofenil)sulfanil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-254



Etapas 1 y 2: 2-[4-(3-Clorofenil)sulfanil-5-metil-2-tienil]-1,3-dioxolano

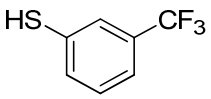
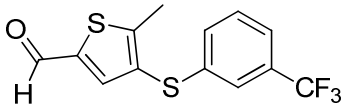
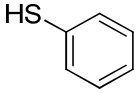
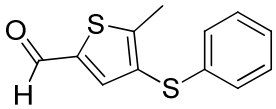
Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 126, etapas 1 y 2. La Etapa 3 se realizó de la siguiente manera:

Etapa 3: 4-[(3-Clorofenil)sulfanil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído

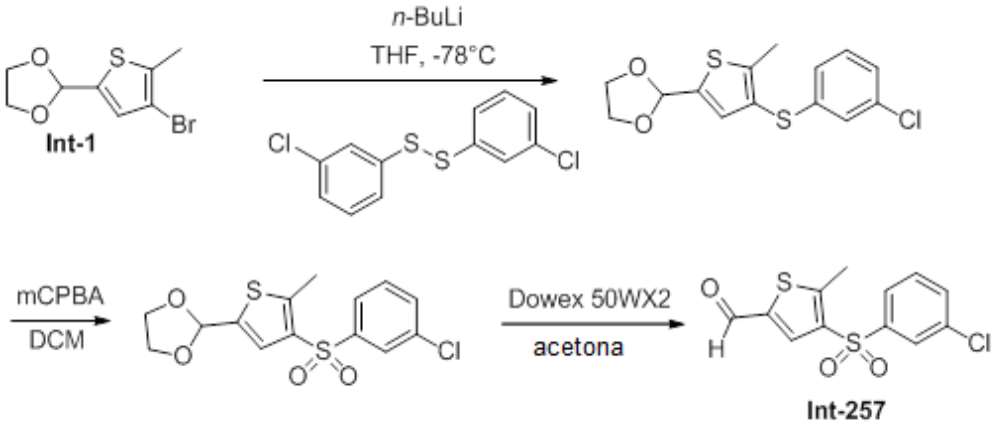
Dowex 50WX2-200 (H) (2,5 g) se añadió a una solución de 2-{4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano (2,5 g, 8,0 mmol) en acetona (84,3 mL, 1150 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 16 hr. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el

filtrado se lavó con acetona, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–60–100% de EtOAc en hexano) para dar 2,0 g (93%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,81 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,21 – 7,10 (m, 2H), 7,06 – 7,03 (m, 1H), 6,97 – 6,93 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon usando un método análogo a los descritos con anterioridad a partir del tiol de partida enumerado:

Material de partida	**Producto**	**Datos de caracterización**
	 **Int-255**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,82 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 2,56 (s, 3H).
	 **Int-256**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,79 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 7,21 – 7,15 (m, 1H), 7,15 – 7,09 (m, 2H), 2,55 (s, 3H).

Ejemplo 128: 4-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-257



Etapas 1: 2-[4-(3-Clorofenil)sulfanil-5-metil-2-tienil]-1,3-dioxolano

La Etapa 1 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 127 etapa 2. Etapa 2 se realizó de la siguiente manera:

Etapa 2: 2-{4-[(3-Clorofenil)sulfonil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano

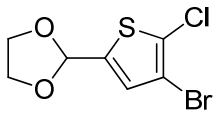
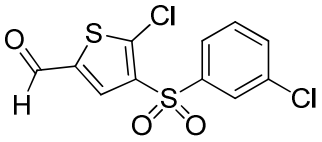
Un recipiente de base redonda de 100 mL se cargó con 2-{4-[(3-clorofenil)sulfanil]-5-metil-2-tienil}-1,3-dioxolano (0,620 g, 1,98 mmol) en DCM (19 mL, 3,0E2 mmol) bajo nitrógeno. A ello solución m-cloroperbenzoico (1,02 g, 5,90 mmol) se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente

durante 30 mins. La reacción se diluyó con DCM y se añadió $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con DCM (3X) y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–25% de EtOAc en hexanos) para dar 0,680 g (99%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 345,1 (M+H)

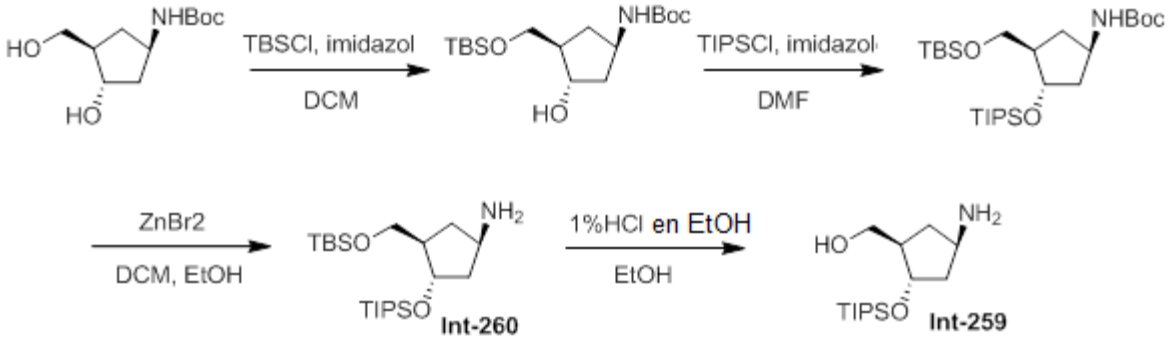
Etapa 3: 4–[(3–Clorofenil)sulfonil]–5–metiltiofen–2–carbaldehído

Dowex 50WX2–200 (H) (0,605 g) se añadió a una solución de 2–{4–[(3–clorofenil)sulfonil]–5–metil–2–tienil}–1,3–dioxolano (0,635 g, 1,84 mmol) en acetona (19,4 mL, 264 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 16 hr. La reacción se filtró para remover la resina sólida y el filtrado se lavó con acetona, luego se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0–60–100% de EtOAc en hexanos) para dar 0,525 g (95%) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo–*d*) δ 9,82 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 – 7,89 (m, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,63 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 2,75 (s, 3H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del tiofeno intermediario mostrado:

Tiofeno de partida	**Producto**	**Datos de caracterización**
 **Int-2**	 **Int-258**	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,81 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 – 7,98 (m, 1H), 7,94 – 7,90 (m, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 7,56 – 7,50 (m, 1H).

Ejemplo 129: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol Int-259



Etapa 1: [(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato *de ter-butilo*

Una solución de [(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato *de ter-butilo* (4,0 g, 17 mmol) (para la síntesis del material de partida ver: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149.) e imidazol (1,4 g, 21 mmol) en DMF (40 mL) se diluyó con DCM (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Cloruro de *ter*-Butildimetilsililo (2,9 g, 19 mmol) se añadió como una solución en DCM (40 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (150 mL) y la mezcla se transfirió un embudo de separación. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa residual se extrajo con DCM (150 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,21 g, 87%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,73 (s, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20 – 1,08 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 2: {(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato *de ter-butilo*

A una solución de [(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato *de ter-butilo* (3,8 g, 11 mmol) en DMF (57 mL) bajo una atmósfera de argón se añadió imidazol (2,25 g, 33 mmol) seguido por triisopropilclorosilano (4,7 mL, 22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 61 h. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mLx5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,13 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4,90 (s, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 3,75 – 3,44 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 – 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 3: (1R,3R,4S)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentanamina Int-260

To solución de *de ter-butilo* {(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato (1,5 g, 3,0 mmol) en DCM (100 mL) se añadió EtOH (0,38 mL, 6,6 mmol)

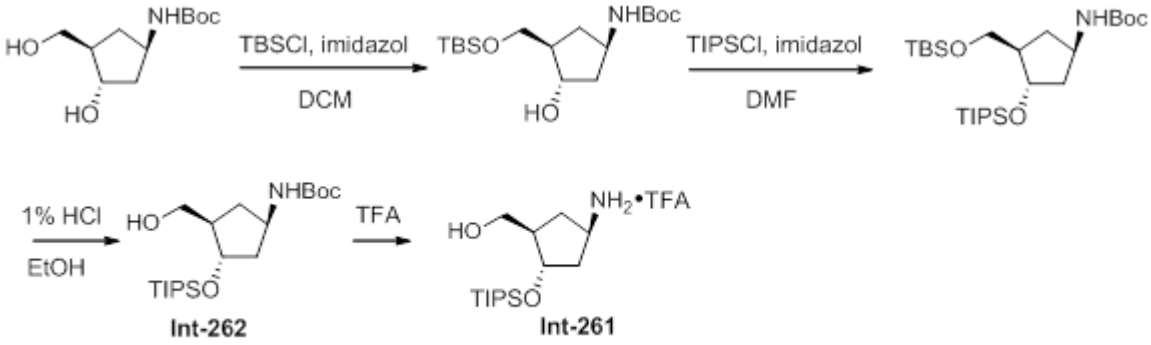
seguido por zinc bromuro (5,4 g, 24 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 37 h. La reacción se neutralizó por adición de 1N NaOH (100 mL) y se extrajo con DCM (100 mL x5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre Na_2SO_4. Después de filtración, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para dar el compuesto del título (1,09 g, 91%) en forma de un aceite incoloro. LCMS (FA): *m/z* = 402,6 (M+H).

Etapa 4: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol

Un recipiente de base redonda de 3 L de 1 boca se cargó con (1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentanamina (45,0 g, 112 mmol) y una solución de 12 M de HCl en agua (20,0 mL, 240 mmol) en etanol (2000 mL) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó por adición de una solución de carbonato de sodio (26,7 g, 252 mmol) en agua (130 mL), se agitó 5 min, luego se concentró. El residuo se azeotropó de etanol varias veces para dar un sólido marrón. DCM (1000 mL) se añadió y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche, se

filtró para remover los sólidos inorgánicos y evaporar el filtrado hasta sequedad. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna (eluyendo con DCM luego 95 DCM / 5 MeOH / 0,5 NH_4OH) para dar 26,6 g (83%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4,22 – 4,15 (m, 1H), 3,42 – 3,25 (m, 4H), 2,07 – 1,96 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,74 – 1,64 (m, 1H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,02 (s, 21H).

Ejemplo 130: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol·CF_3CO_2H Int-261



Etapa 1: [(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato *de ter-butilo*

Una solución de [(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]carbamato *de ter-butilo* (4,0 g, 17 mmol) (para la síntesis del material de partida ver: Ober, M. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 18143-18149.) e imidazol

(1,4 g, 21 mmol) en DMF (40 mL) se diluyó con DCM (200 mL) y se enfrió en un baño de hielo/agua. Cloruro de *ter*-Butildimetilsililo (2,9 g, 19 mmol) se añadió como una solución en DCM (40 mL). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua (150 mL) y la mezcla se transfirió un embudo de separación. La capa orgánica se recolectó y la capa acuosa residual se extrajo con DCM (150 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por gel de sílice para proporcionar el compuesto del título (5,21 g, 87%). ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,73 (s, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 3,81 (dd, *J* = 9,8, 4,2 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 9,7, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 1,20 – 1,08 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Etapa 2: {(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato *de ter-butilo*

A una solución de [(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]carbamato *de ter-butilo* (3,8 g, 11 mmol) en DMF (57 mL) bajo una atmósfera de argón se añadió imidazol (2,25 g, 33 mmol) seguido por triisopropilclorosilano (4,7 mL, 22 mmol) a

temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 61 h. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (200 mLx5). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para obtener el compuesto del título (5,13 g, 93%) en forma de un aceite incoloro. ^1H RMN ($CDCl_3$) δ 4,90 (s, 1H), 4,35 – 4,20 (m, 1H), 4,19 – 3,99 (m, 1H), 3,75 – 3,44 (m, 2H), 2,37 – 2,17 (m, 1H), 2,03 (s, 1H), 1,96 – 1,69 (m, 2H), 1,43 (s, 9H), 1,31 – 1,13 (m, 1H), 1,04 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 3: {(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato *de ter-butilo* Int-262

A una solución de {(1R,3R,4S)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato *de ter-butilo* (535 mg, 0,91 mmol) en EtOH (9,7 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (9,7 mL, 1,2 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar a 4 °C durante 13 h. La reacción se agitó luego durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con DCM

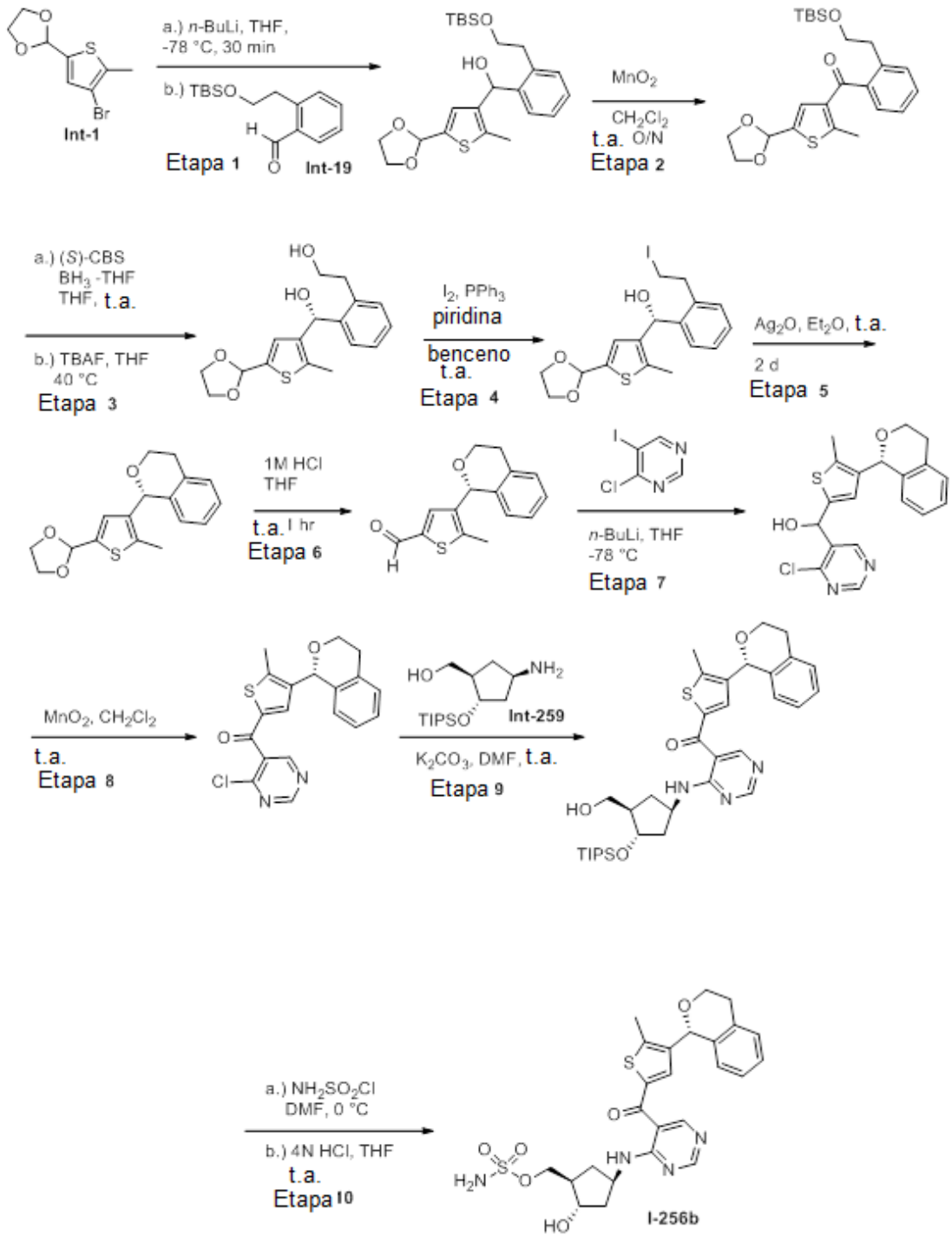
(50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por gel de sílice para dar el compuesto del título (327 mg, 93%) en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) δ 4,65 (s, 1H), 4,22 (dd, *J* = 10,9, 5,1 Hz, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 3,72 – 3,58 (m, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,00 (m, 1H), 1,80 – 1,63 (m, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,23 – 1,09 (m, 1H), 1,06 (s, 21H).

Etapa 4: {(1R,2S,4R)-4-Amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol·CF_3CO_2H

Un recipiente de base redonda de 250 mL se cargó con {(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}carbamato *de ter-butilo* (1,0 g, 2,6 mmol). To el recipiente de reacción se añadió TFA (6,5 mL, 84 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 5 min. A la mezcla se añadió tolueno (50 mL) y la mezcla se concentró al vacío. Esto se repitió dos veces más para remover el agua y el residuo resultante se secó a alto vacío para dar el compuesto del título (1,31 g, 100%) as aceite incoloro. LCMS (FA): *m/z* = 288,6 (M+H).

Ejemplo 131: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-3,4-Dihidro-1H-

isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-256b



Etapa 1: [2-(2-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

Una solución de bromuro **Int-1** (1,70 g, 6,82 mmol) en THF (26,6 mL) se enfrió hasta −78 °C y luego 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (2,94 mL, 7,34 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. Una solución de aldehído **Int-19** (1,39 g, 5,25 mmol) en THF (13,3 mL, 164 mmol) luego se añadió y la reacción se agitó durante 10 min a −78 °C. La reacción se neutralizó por adición de salmuera y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo 2 × EtOAc. Los solventes orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna (0 a 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener el compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido (rendimiento = 1,96 g) que se solidificó después de reposar en el refrigerador durante el fin de semana. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,30 – 7,26 (m, 2H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 6,09 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,19 – 4,13 (m, 2H), 4,06 – 4,00 (m, 2H), 3,96 – 3,89 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,06 (ddd, J = 14,3, 8,4, 6,2 Hz, 1H), 2,87 (dt, J = 13,9, 5,2 Hz, 1H), 2,37 (s, 3H), 0,86 (s, 9H), −0,00 (s, 3H), −0,01 (s, 3H).

Etapa 2: [2-(2-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

A una solución de [2-(2-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (11,4 g, 26,2 mmol) en DCM (77,9 mL) se añadió MnO_2 (22,8 g, 262 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 24 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de EtOAc en hexano) para dar 9,58 g (84%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,41 – 7,31 (m, 2H), 7,32 – 7,21 (m, 2H), 7,03 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,93 (m, 2H), 3,78 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,89 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,65 (s, 3H), 0,83 (s, 9H), -0,06 (s, 6H); LCMS (FA): *m/z* = 433,2 (M+H).

Etapa 3: 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi)metil]fenil}etanol

A una solución de [2-(2-{[*ter*-

butil(dimetil)silil]oxi}etil)fenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (13,8 g, 32,0 mmol) en THF (448 mL) se añadió 0,5 M de (*S*)-(-)-*o*-tolil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (32,0 mL, 16,0 mmol), seguido por 1,00 M de complejo de BH_3-THF en THF (35,2 mL, 35,2 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición de MeOH. La mezcla se agitó durante 25 min y luego las sustancias volátiles se removieron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 30% de EtOAc en hexano) para proporcionar 14,6 g del alcohol intermediario. El alcohol obtenido se disolvió en THF (290 mL) y TBAF hidrato (10,7 g, 38,4 mmol) se añadió a la solución. Después de agitar durante 10 min a 40 °C, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 a 80% de EtOAc en hexano) para dar 9,86 g (94% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. La pureza

enantiomérica se determinó en 87% *ee* por HPLC (80/20/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min durante 20 min; usando una columna CHIRALPAK ID (4,6 × 250 mm)): 8,65 min (menor) y 12,8 min (mayor). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,25 – 7,11 (m, 3H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,68 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,54 – 3,36 (m, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,39 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 304,1 (M+H–18).

Etapa 4: (*R*)-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-yodoetil)fenil]metanol

A una solución de 2-{2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil](hidroxi)metil]fenil}etanol (10,4 g, 32,4 mmol) en benceno (380 mL) se añadieron piridina (7,93 mL, 98,0 mmol) y PPh_3 (12,8 g, 49,0 mmol), seguido por I_2 (8,63 g, 34,0 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se enjuagó con Et_2O. To el filtrado se añadió agua y hexano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de

sílice (10 a 20% de EtOAc en hexano) para obtener 10 g (73%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,62 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 25,4 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,23 – 3,03 (m, 3H), 3,01 – 2,92 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 1,99 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H).

Etapa 5: (1*R*)-1-[5-(1,3-Dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno

A una solución de (*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil][2-(2-yodoetil)fenil]metanol (10,2 g, 23,7 mmol) en Et_2O (366 mL) se añadió óxido de plata (I) (27,4 g, 118 mmol) y la reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con Et_2O varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) para dar 7,01g (98%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,22 – 7,05 (m, 3H), 6,78 – 6,72 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,3, 5,5, 3,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 2H), 4,01 – 3,86 (m, 3H), 3,11 (ddd, *J* = 15,9, 9,4, 5,7

Hz, 1H), 2,78 (dt, *J* = 16,5, 3,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H).

Etapa 6: 4-[(1*R*)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metiltiofen-2-carbaldehído Int-263

A una solución de (1*R*)-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isocromeno (9,14 g, 30,2 mmol) en THF (117 mL) se añadió HCl (1 M de solución acuosa, 117 mL, 117 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de EtOAc en hexano) para dar 7,36 g (94%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,71 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,73 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,4, 5,5, 3,7 Hz, 1H), 3,94 (ddd, *J* = 11,4, 9,7, 4,0 Hz, 1H), 3,14 (ddd, *J* = 15,8, 9,7, 5,8 Hz, 1H), 2,83 (dt, *J* = 16,4, 3,7 Hz, 1H), 2,57 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 259,1 (M+H).

Etapa 7: (*R*)-(4-Cloropirimidin-5-il)-[4-[(1*R*)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol y (*S*)-(4-Cloropirimidin-5-il)-

[4-[(1*R*)-isocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]metanol

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (8,22 g, 34,2 mmol) en THF (200 mL) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (27,4 mL, 68,4 mmol) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 min, una solución de 4-[(1*R*)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metiltiofen-2-carbaldehído (7,36 g, 28,5 mmol) en THF (33,4 mL) se añadió a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a la misma temperatura. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de EtOAc en hexano) para dar 10,1 g (95%) de la mezcla del título en forma de un sólido amorfo amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,93 (s, 0,5H), 8,92 (s, 0,5H), 8,91 (s, 0,5H), 7,22 – 7,04 (m, 3H), 6,72 – 6,62 (m, 2H), 6,16 (s, 0,5H), 6,13 (s, 0,5H), 5,73 (s, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 3,21 – 3,06 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,67 – 2,48 (br s, 1H), 2,43 (s, 1,5H), 2,41 (s, 1,5H); LCMS (FA) m/z = 373,1 (M+H).

Etapa 8: (4-Cloropirimidin-5-il){4-[(1*R*)-3,4-dihidro-1H-

isocromen-1-il)-5-metil-2-tienil}metanona

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 7 (10,1 g, 27,2 mmol) en DCM (363 mL) se añadió MnO_2 (23,6 g, 272 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 20 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de EtOAc en hexanos) para dar 9,15 g (91%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 7,23 – 7,07 (m, 4H), 6,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,19 (ddd, *J* = 11,4, 5,8, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (dt, *J* = 10,9, 3,8 Hz, 1H), 3,13 (ddd, *J* = 16,1, 10,2, 5,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,56 (s, 3H); LCMS (FA) m/z = 371,1 (M+H).

Etapa 9: (4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)(4-((*R*)-isocroman-1-il)-5-metiltiofen-2-il)metanona

A una solución de (4-cloropirimidin-5-il){4-[(1*R*)-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il)-5-metil-2-tienil}metanona (8,59 g, 23,2 mmol) en DMF (102 mL) se añadió **Int-259** (7,99 g, 27,8

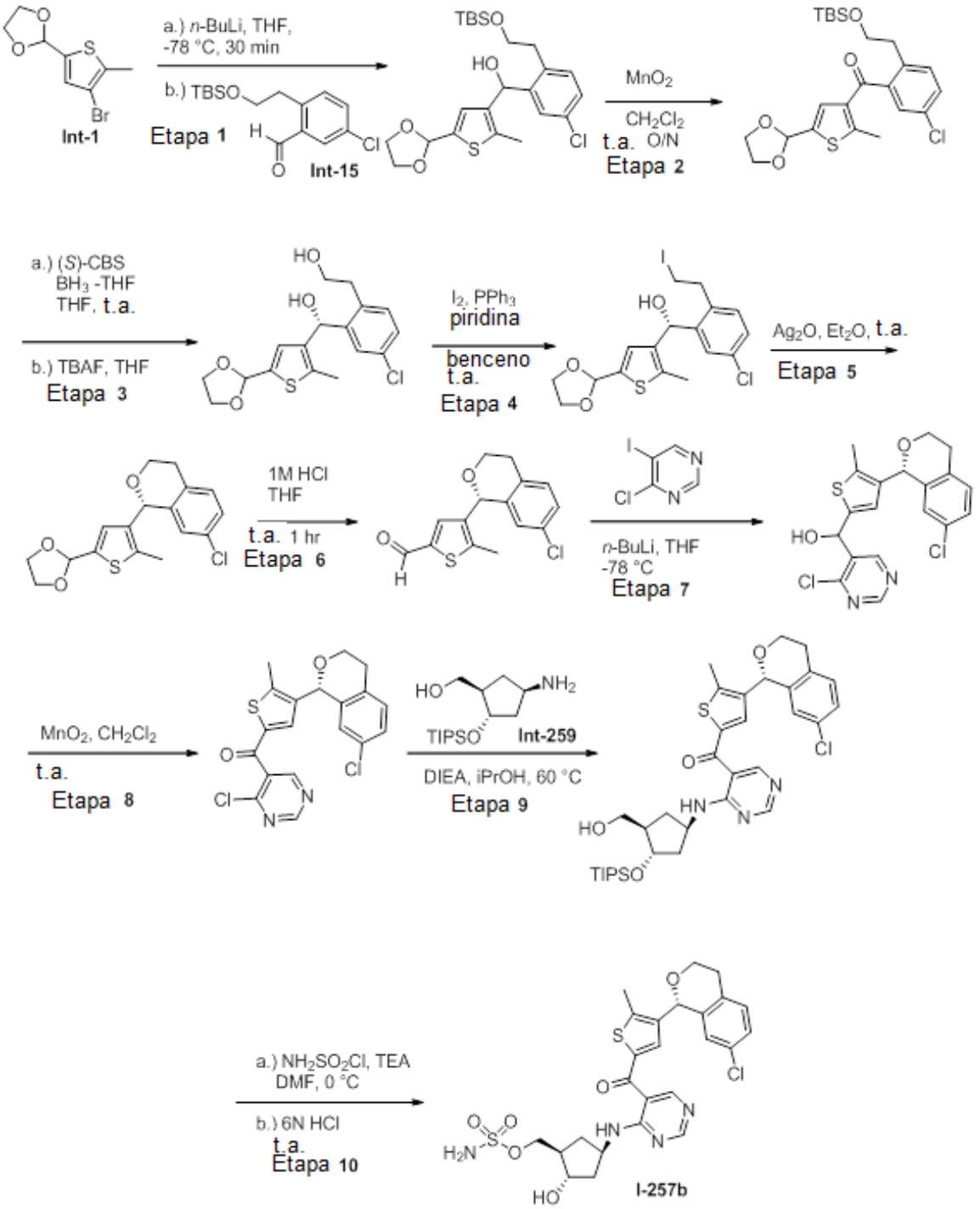
mmol) y K_2CO_3 (9,60 g, 69,5 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 21 h a temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de EtOAc en hexanos) para dar 13,0 g (90%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,73 – 8,63 (m, 2H), 8,60 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,14 (m, 2H), 7,13 – 7,07 (m, 1H), 6,69 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,35 – 4,27 (m, 1H), 4,23 (ddd, *J* = 11,4, 5,7, 2,9 Hz, 1H), 3,94 (dt, *J* = 10,9, 3,7 Hz, 1H), 3,75 – 3,61 (m, 2H), 3,17 (ddd, *J* = 16,1, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,48 (dt, *J* = 13,2, 8,0 Hz, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 12,5, 8,0, 3,9 Hz, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,74 – 1,66 (m, 1H), 1,35 – 1,23 (m, 1H), 1,06 (s, 21H); LCMS (FA) *m/z* = 622,3 (M+H).

Etapa 10: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Una solución de (4-(((1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)(4-((*R*)-isocroman-1-il)-5-metiltiofen-2-il)metanona (13,0 g, 21,0 mmol) en DMF (102 mL) se enfrió a 0 °C. Clorosulfonamida (4,84 g, 41,9 mmol) se añadió a la solución y la mezcla se agitó durante 10 min a 0 °C. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado a 0 °C y se diluyó con EtOAc y agua. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo obtenido se disolvió en THF (114 mL). A la solución se añadió HCl (solución acuosa 4 N, 91,7 mL, 367 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 4 h, la reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 6% MeOH en DCM) para obtener 11,1 g (97% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. La pureza diastereomérica se determinó en 86% *de* por HPLC (70/30/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min durante 60 min; usando una columna CHIRALPAK ID (4,6 × 250 mm)): 23,1 min (menor) y

31,7 min (mayor). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, J = 12,7, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (dt, J = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, J = 13,1, 9,1 Hz, 1H); LCMS (FA) m/z = 545,2 (M+H).

Ejemplo 132: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-257b



Etapa 1: [2-(2-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

Una solución de bromuro **Int-1** (19,4 g, 77,9 mmol) en THF (200,0 mL) se enfrió hasta −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (33,5 mL, 83,8 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 10 min a −78 °C. Después de agitar durante 10 min, una solución de aldehído **Int-15** (17,9 g, 59,9 mmol) en THF (50,0 mL) se añadió y la reacción se agitó a −78 °C durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de salmuera (150 mL) y luego se calentó hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó 3 x salmuera, luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc para obtener el compuesto del título (22,0 g, 78%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,39 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 (s, 1H), 6,06 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 4,22 – 4,13 (m, 3H), 4,07 – 4,01 (m, 2H), 3,91 – 3,84 (m, 1H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 3,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 2,96 (ddd, J = 14,4, 8,3, 6,1 Hz, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 0,88 (s, 10H), 0,01 (d, J = 4,5 Hz, 6H).

Etapa 2: [2-(2-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona.

A una solución de [2-(2-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-

5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (22,0 g, 46,9 mmol) en DCM (250 mL) se añadió MnO_2 (40,8 g, 469 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 13 h. Se añadió MnO_2 (40,8 g, 469 mmol) y luego la reacción se agitó mecánicamente a temperatura ambiente durante 13 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con EtOAc (1 L). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (5% de EtOAc en hexano) para dar 22,9 g (77%) del compuesto del título en forma de un sólido incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,62 (dd, J = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 4,05 – 3,98 (m, 2H), 3,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,83 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,69 (s, 3H), 0,88 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 3: 2-[4-Cloro-2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidroxi-metil]fenil]etanol

A una solución de [2-(2-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanona (15,9 g, 34,0 mmol) en THF (477 mL) se añadió 0,5 M de (*S*)-(-)-*o*-tolil-CBS-oxazaborolidina en tolueno (34,0 mL, 17,0 mmol), seguido por 1,00 M de complejo de BH_3-THF en THF (37,4

mL, 37,4 mmol) a temperatura ambiente. Después de agitar durante 1 h a temperatura ambiente, la reacción se neutralizó por adición de MeOH. La mezcla se agitó durante 25 min y luego las sustancias volátiles se removieron al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc y agua y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 30% de EtOAc en hexano) para dar 15,3 g (90%) de (R)-[2-(2-{[terc-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-5-clorofenil][5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol. El alcohol crudo se disolvió en THF (200 mL) y TBAF hidrato (10,9 g, 39,0 mmol) se añadió a la solución. Después de agitar durante 10 min a 40 °C, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30 a 80% de EtOAc en hexano) para dar 9,9 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,55 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,25 (dd, J = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 5,92 – 5,82 (m, 2H), 5,78 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,42 (dt, J = 13,1, 7,4 Hz, 2H), 2,65 –

2,53 (m, 2H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 4: (*R*)-[5-Cloro-2-(2-yodoetil)fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol

A una solución de 2-[4-cloro-2-[(*R*)-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-hidroxi-metil]fenil]etanol (9,90 g, 27,9 mmol) en benceno (327 mL) se añadieron piridina (6,83 mL, 84,5 mmol) y PPh_3 (9,90 g, 27,9 mmol), seguido por I_2 (7,43 g, 29,3 mmol). Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y la torta filtrante se enjuagó con Et_2O. To el filtrado se añadió agua y hexano, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con hexano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 20% de EtOAc en hexano) para obtener 13 g (99%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo pálido. LCMS (FA) *m/z* = 465,2 (M+H)

Etapa 5: (1*R*)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromano

A una solución de (*R*)-[5-cloro-2-(2-yodoetil)fenil]-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]metanol (13,0 g, 28,0 mmol) en Et_2O (433 mL) se añadió óxido de plata (I) (32,4 g, 140 mmol) y la reacción se agitó durante dos días a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con Et_2O varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (30% de EtOAc en hexano) para dar 8,4g (89%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 7,25 (s, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,07 (ddd, J = 11,3, 5,5, 3,4 Hz, 1H), 4,02 – 3,95 (m, 2H), 3,92 – 3,86 (m, 2H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

Etapa 6: 4-[(1*R*)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbaldehído.

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]isocromane (8,40 g, 24,9 mmol) en THF (96,6 mL) se añadió HCl (solución acuosa 1 M, 96,6 mL, 96,6 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se

lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (20% de EtOAc en hexano) para dar 7,15 g (98%) del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,75 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,55 (s, 3H).

Etapa 7: (R)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol y (S)-[4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanol

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (7,05 g, 29,3 mmol) en THF (100 mL) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (23,4 mL, 58,6 mmol) a la misma temperatura. Después de agitar durante 10 min, una solución de 4-[(1*R*)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbaldehído (7,15 g, 24,4 mmol) en THF (28,6 mL) se añadió a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 10 min a la misma temperatura. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron

y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de EtOAc en hexano) para dar 9,34 g (94%) del compuesto del título mixture. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,99 (s, 1H), 8,94 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 2H), 6,67 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,02 (dd, J = 8,1, 4,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,73 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,37 (s, 2H), 2,36 (s, 1H).

Etapa 8: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanona

A una solución de te producto mixture de la etapa 7 (9,34 g, 22,9 mmol) en DCM (306 mL) se añadió MnO_2 (19,9 g, 229 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 20 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 40% de EtOAc en hexano) para dar 9,10 g (86%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 9,21 (s, 1H), 9,06 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,11 (ddd, J = 11,3,

5,7, 2,6 Hz, 1H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,74 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H).

Etapa 9: [4-[(1R)-7-Cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

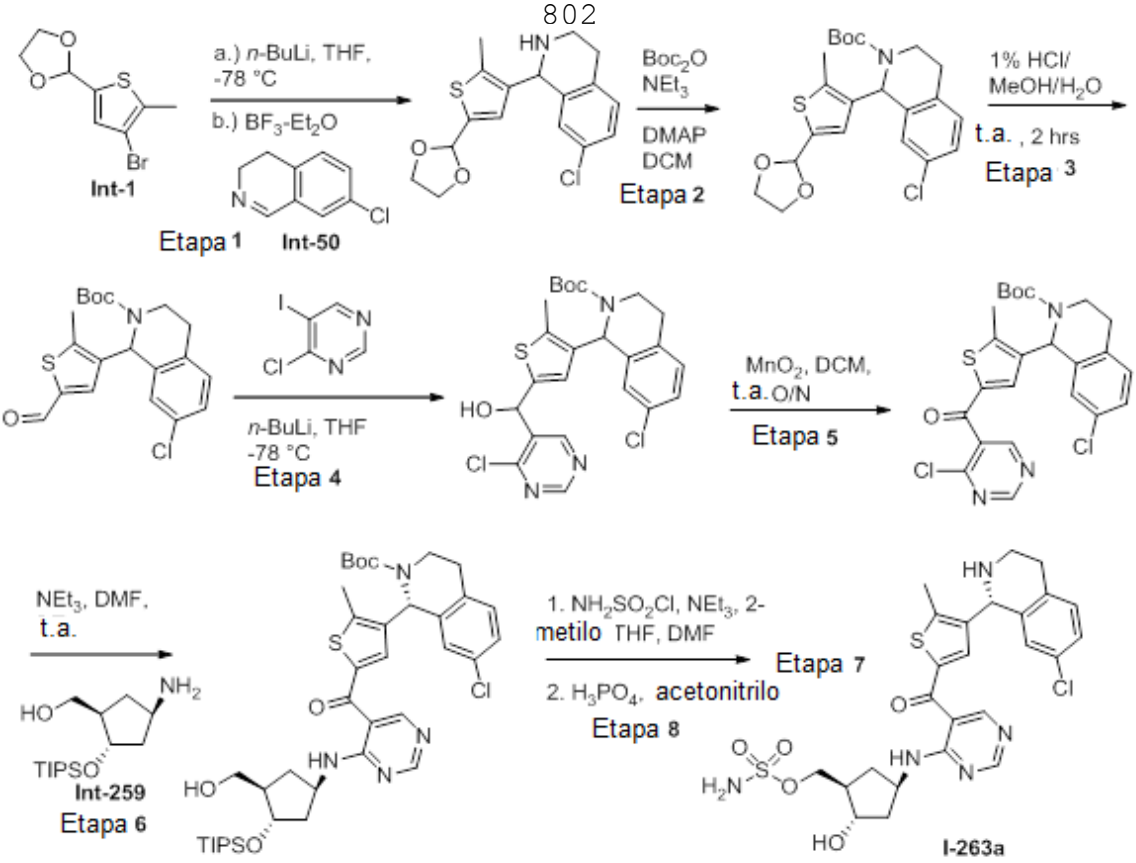
A una solución de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-(4-cloropirimidin-5-il)metanona (8,01 g, 19,8 mmol) en iPrOH (274 mL) se añadió **Int-259** (8,94 g, 31,1 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (6,91 mL, 39,7 mmol) y la reacción se calentó con agitación a 60 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 50% de EtOAc en hexano) para dar 12,5 g (96%) del producto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,58 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,70 – 4,64 (m, 2H), 4,23 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,42 – 3,35 (m, 2H), 3,01 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 2,76 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 1,98 – 1,90 (m, 2H), 1,79 – 1,71 (m, 1H), 1,24 (dd, J = 13,1, 7,7 Hz, 1H), 1,03 (d, J = 2,0 Hz, 21H).

Etapa 10: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

A una solución de [4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-2-tienil]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona (12,4 g, 18,9 mmol) en DMF (186 mL) se añadió trietilamina (18,4 mL, 132 mmol) seguido por clorosulfonamida (10,9 g, 94,5 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se colocó en un baño de hielo y luego 6,0 M de HCl en agua (271 mL) se añadió, seguido por DMF (300 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de NaOH acuoso concentrado hasta pH 9. La mezcla de reacción se dividió entre agua (100 mL more) y EtOAc (400 mL). Se añadió cloruro de sodio saturado a la capa acuosa y se ayudó a la separación de las capas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (250 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se lavaron 3 x salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10% MeOH en DCM) para obtener 10,5 g (96% en dos etapas) del compuesto del título en forma de un sólido

amorfo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,69 (q, J = 8,1 Hz, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,96 (dd, J = 9,5, 7,1 Hz, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,79 (s, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H). LCMS (FA) *m/z* = 579,1 (M+H).

Ejemplo 133: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-263a



Etapa 1: 7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

Un recipiente de base redonda de 250 mL de 2 bocas secado en horno bajo nitrógeno se cargó con THF (40 mL) y se enfrió hasta -74 °C. Se añadió 2,50 M *n*-BuLi en hexano (6,92 mL, 17,3 mmol). Se añadió una solución de **Int-1** (4,00 g, 16,0 mmol) en THF (60 mL) lentamente manteniendo la temperatura interna a menos de -70 °C. Se agitó con enfriamiento 5 min. Un segundo recipiente de base redonda de 250 mL secado en horno bajo nitrógeno se cargó con THF (60 mL) e **Int-50** (2,04 g, 12,4 mmol) y la solución resultante se enfrió hasta 0 °C.

Se añadió complejo de trifluoruro de boro-éter dietílico (1,71 mL, 13,6 mmol) lentamente y se enfrió hasta −30 °C. Los contenidos del primer recipiente se transfirieron por medio de una cánula al segundo recipiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo tres veces con EtOAc. Porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc (0 a 100% EtOAc) para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,88g, 45%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 7,17 – 7,01 (m, 2H), 6,83 – 6,61 (m, 2H), 5,92 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,92 (m, 2H), 3,37 – 3,25 (m, 1H), 3,13 – 2,91 (m, 2H), 2,82 – 2,69 (m, 1H), 2,46 (s, 3H). LCMS: (AA) M+1 336,1

Etapa 2: 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolina -2(1H)-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 50 mL bajo nitrógeno se cargó con 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (5,67 g, 16,9 mmol) y DCM (100 mL), a lo que se añadió trietilamina (4,71 mL, 33,8 mmol),

di-*ter*-butildicarbonato (4,61 g, 21,1 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (23 mg, 0,18 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y luego se vertió en solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla se extrajo tres veces con DCM y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener 6,96g (95%) del compuesto del título. LCMS: (AA) M+1 436,1.

Etapa 3: 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolina -2(1H)-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 1 L se cargó con 7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo* (7,30 g, 16,7 mmol), metanol (200 mL) y agua (20 mL), a lo cual se añadió una solución de 12M HCl (4,00 mL, 130 mmol) en metanol (200 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de 50 mL de $NaHCO_3$ saturado y se agitó durante 5 min. Metanol se removió al vacío y la mezcla acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (4,55g, 70%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,67 (s, 1H), 7,27 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 6,98 – 6,94 (m, 1H), 6,34 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 1H), 3,05 – 2,93 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,69 (s, 3H), 1,50 (s, 9H). LCMS: (AA) M+Na 414,2

Etapa 4: 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 500 mL de 3 bocas secado en horno bajo nitrógeno se cargó con 4-cloro-5-yodopirimidina (4,08 g, 17,0 mmol) y 2-metiltetrahidrofurano (150 mL). Se fijó un embudo de adición con una solución de 7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo* (4,75 g, 12,1 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (50 mL) y los contenidos del recipiente de reacción se enfriaron hasta -75 °C. 2,50 M *n*-BuLi en hexano (14,1 mL, 35,2 mmol) se añadió en pequeñas porciones manteniendo la temperatura interna a menos de -70 °C, en cuyo momento los contenidos del embudo de adición se añadieron en

una única porción. Tras completar la adición, la reacción se neutralizó por adición de 20 mL de $NaHCO_3$ saturado en pequeñas porciones y se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla acuosa se extrajo tres veces con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (4,85g, 79%). LCMS: (AA) M+Na 528,1

Etapa 5: 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4- dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 1 L se cargó con 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo* (4,85 g, 9,58 mmol) y DCM (300 mL). Óxido de manganeso (IV) (14,2 g, 163 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se filtró a través de Celite y la torta filtrante se enjuagó con EtOAc caliente. El filtrato se concentró al vacío para obtener el compuesto del título (4,47g, 93%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,09 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 7,24 – 7,16 (m, 1H), 7,16 – 7,07 (m,

1H), 7,00 – 6,90 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,28 – 3,97 (m, 1H), 3,14 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,65 (m, 4H), 1,53 – 1,43 (m, 9H).

Etapa 6: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidine-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato *de ter-butilo*

Un recipiente de base redonda de 1 L bajo nitrógeno se cargó con 7-cloro-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-2-metil-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato *de ter-butilo* (4,47 g, 8,86 mmol), DMF (20,0 mL, 258 mmol), **Int-259** (3,06 g, 10,6 mmol) y trietilamina (3,09 mL, 22,2 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en agua y $NaHCO_3$ saturado y luego se extrajo tres veces con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de 70/30 a 60/40 de hexano/EtOAc para obtener 0,56g de una primera elución de diastereómero 1 (no representado), 4,31g de una mezcla de diastereómeros y 1,11g (17%) de una segunda elución de diastereómero 2 (el compuesto del título).

La mezcla de diastereómeros así obtenido se resometió a las condiciones de cromatografía descritas dos veces más para obtener un total de 2,62 g del diastereómero deseado. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,54 – 8,46 (m, 2H), 7,27 – 7,19 (m, 2H), 7,09 – 6,99 (m, 2H), 6,37 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,38 – 4,29 (m, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,28–3,14 (m, 2H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,89 – 2,78 (m, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 8H), 1,39 – 1,23 (m, 2H), 1,15 – 1,04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 755,3

Etapa 7: (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidine-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato *de ter-butilo*

Una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidine-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato *de ter-butilo* (2,46 g, 3,26 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (25 mL) y DMF (25 mL) se enfrió hasta 0 °C. Trietilamina (1,82 mL, 13,0 mmol) y clorosulfonamida (1,50 g, 13,0 mmol) se añadieron y la reacción se agitó durante 10 min. Se añadió metanol (0,53 mL,

13,0 mmol) y se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado, se extrajo tres veces con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título (2,41g, 89%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,58 – 8,45 (m, 2H), 7,29 – 7,17 (m, 2H), 7,11 – 6,98 (m, 2H), 6,36 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,21 – 4,08 (m, 4H), 3,27–3,17 (m, 1H),3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,41 – 2,30 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,87–1,78 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 1,17 – 1,04 (m, 20H). LCMS: (AA) M+1 834,3.

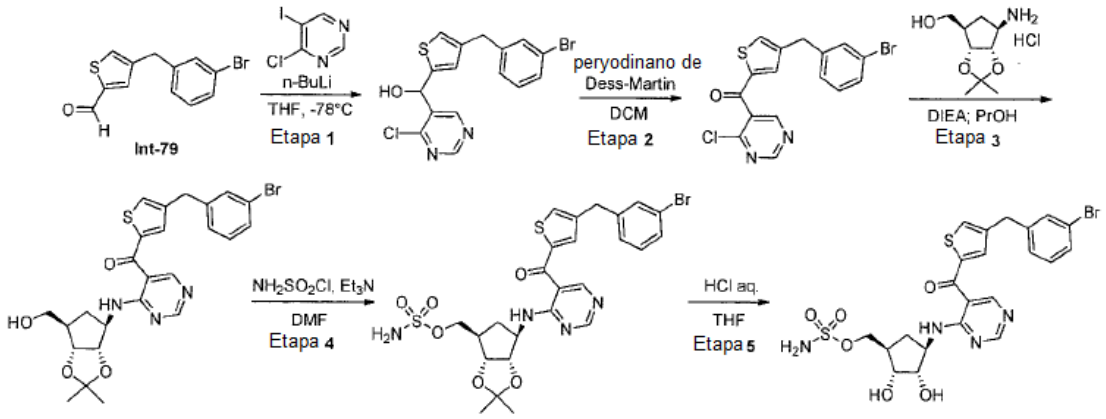
Etapa 8: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

Una solución de (1R)-7-cloro-1-[2-metil-5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidine-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato *de ter-butilo* (2,41 g,

2,89 mmol) en CH_3CN (10 mL) se enfrió en un baño de hielo to +1 °C. El ácido fosfórico (10 mL, 200 mmol) se añadió gota a gota y la reacción se agitó con enfriamiento con baño helado durante 60 min. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h más. La reacción se vertió en una mezcla agitada de 50 mL agua y 50 mL de EtOAc y el pH se ajustó a ~9 por adición lenta de 200 mL de $NaHCO_3$ saturado con agitación. La mezcla acuosa resultante se extrajo tres veces con EtOAc y luego las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente que comenzó con 100% de DCM y aumento de polaridad con gradiente de 80% de DCM / 20% de metanol / 2% de hidróxido de amonio para obtener el compuesto del título (1,50 g, 90%). ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,18 – 7,13 (m, 2H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 3,29 – 3,23 (m, 2H), 3,11 – 2,96 (m, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H). LCMS: (AA) M+1 580,0

Ejemplo 134: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-

dihidroxiciclopentil}metil sulfamato I-26



Etapa 1: rac-[4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (216 mg, 0,90 mmol) en THF (5,0 mL) se enfrió hasta -78 °C con baño de hielo seco. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,36 mL, 0,90 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla se añadió una solución de Int-79 (210 mg, 0,75 mmol) en THF (2,0 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía flash en columna eluyendo con un

gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 260 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,02 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,17 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,86 (s, 2H), 2,86 – 2,60 (br s, 1H).

Etapa 2: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de rac-[4-(3-bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (255 mg, 0,64 mmol) en DCM (10,0 mL) se añadió peryodinano de Dess-Martin (410 mg, 0,97 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 247 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,09

(d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 3,94 (s, 2H).

Etapa 3: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)metanona.

To una mezcla de [4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (105 mg, 0,27 mmol) y clorhidrato [(3*aR*,4*R*,6*R*,6*aS*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3*aH*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (65,6 mg, 0,29 mmol) (para la síntesis de este material de partida, ver: Clayborne, C.F. et al. Publicación de solicitud PCT WO2008/019124) en i-PrOH (2,2 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,80 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 4 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. Se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 127 mg). LCMS (FA): *m/z* = 546,2 (M+H)

Etapa 4: {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metil sulfamato.

A una solución de [4-(3-bromobencil)-2-tienil](4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)metanona (125 mg, 0,23 mmol) en DMF (3,6 mL) y trietilamina (0,08 mL, 0,56 mmol) se añadió clorosulfonamida (66,3 mg, 0,57 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 2 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado end la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 140 mg del compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* = 625,2 (M+H)

Etapa 5: {(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,3-dihidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de {(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-[(5-{[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il}metil sulfamato (0,14 g, 0,22 mmol) en THF (1,6 mL) se añadió agua (1,6 mL) y 12 M de HCl (0,28 mL, 3,37 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$

saturado y agua y se extrajo con EtOAc (50 mLx4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar 57 mg del compuesto del título. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,96 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,82 – 3,74 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,14 (dt, *J* = 12,7, 8,7 Hz, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 585,3 (M+H)

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

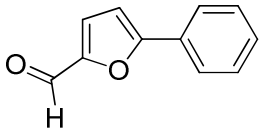
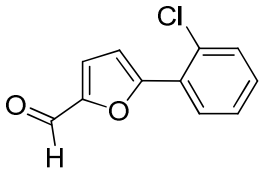
Etapa 2 Oxidante era A: peryodinano de Dess-Martin, B: MnO_2.

Etapa 3 Base y solvente eran A: *N,N*-diisopropiletilamina, iPrOH, B: trietilamina, iPrOH, C: K_2CO_3, DMF

Etapa 4: La reacción se corrió A: con trietilamina. B: con trietilamina

Etapa 5: Solvente usado era A: THF, B: MeOH, C: DMF, D: DMF/MeOH

Material de partida	**Condiciones**	**Compuesto N.°**
Int-137	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-24a
Int-139	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-10
Int-108	Etapa 2: A Etapa 3: A Etapa 4: A Etapa 5: A	I-76
Int-115	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-115

Int-81	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-31
Int-70	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-1
	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-134
	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-158
Int-57	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: A	I-87
Int-164	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: A	I-250

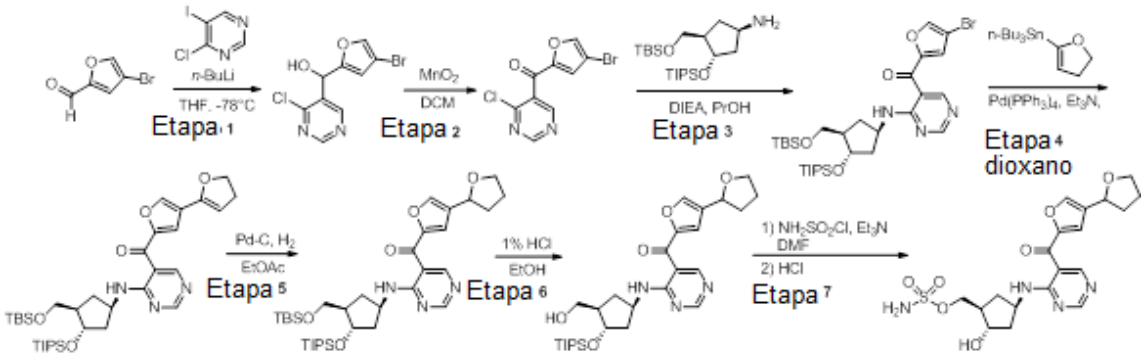
Int–175	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: C	I-278
Int–164	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: análoga al **Ejemplo 174,** etapas 5 y 6	I-250
Int–175	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: análoga al **Ejemplo 174,** etapas 5 y 6	I-278
Int–204	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: análoga al **Ejemplo 174,** etapas 5 y 6	I-295
Int–213	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: A Etapa 5: análoga al **Ejemplo 174,** etapas 5 y 6	I-302

Int–208	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: C	I-249a**
Int–208	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: B Etapa 5: C	I-249b**
Int–209	Etapa 2: B Etapa 3: B Etapa 4: A Etapa 5: análoga al **Ejemplo 174,** etapas 5 y 6	I-247a**
Int–209	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-247b**
Int–210	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-259
Int–247	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: C	I-354

Int-249	Etapa 2: B Etapa 3: C Etapa 4: B Etapa 5: A	I-350
Int-248	Etapa 2: B Etapa 3: A Etapa 4: B Etapa 5: C	I-352

** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 por cromatografía flash en columna de gel de sílice de modo análogo al Ejemplo 133, etapa 6.

Ejemplo 135: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(2*S*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(2*R*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato



Etapa 1: rac-(4-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Etapa 1 se realizó de una manera análoga a la descrita en Ejemplo 131, etapa 7. LCMS (FA): *m/z* = 291,3 (M+H).

Etapa 2: (4-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

Etapa 2 se realizó de una manera análoga a la descrita en Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 288,9 (M+H).

Etapa 3: (4-Bromo-2-furil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de (4-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (1,20 g, 4,17 mmol) e **Int-260** (2,35 g, 5,84 mmol) en *i*-PrOH (72,1 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (1,82 mL, 10,4 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C con agitación durante 1 hora. Las sustancias volátiles se removieron al vacío y el residuo crudo resultante se purificó por cromatografía en columna (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 2,56 g del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,03 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 7,2

Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,59 (dd, *J* = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,52 (dd, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,63 (m, 1H), 1,29 – 1,19 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=652,7 (M+H).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4,5-dihidro-2,3'-bifuran-5'-il)metanona.

Una solución de (4-bromo-2-furil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (286 mg, 0,44 mmol), tributil(4,5-dihidrofuran-2-il)stannano (0,18 mL, 0,57 mmol) y trietilamina (80,1 uL, 0,57 mmol) en 1,4-dioxano (6,10 mL) se purgó con argón, luego $Pd(PPh_3)_4$ (50,6 mg, 0,04 mmol) se añadió. La solución resultante se calentó hasta 110 °C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite (enjuague con EtOAc) y luego se dividió entre agua (30 mL) y EtOAc (80 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (20 mL cada uno). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron 1 x salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 44 mg del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 642,8 (M+1).

Etapa 5: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*S*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*R*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona.

En una botella Parr, a una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4,5-dihidro-2,3'-bifuran-5'-il)metanona (232 mg, 0,36 mmol) en EtOAc (29,0 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (87,0 mg, 0,08 mmol) y la mezcla se purgó con gas hidrógeno (x3). La botella se cargó luego hasta 60 PSI con gas hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió 10 % paladio sobre carbón (87 mg, 0,08 mmol), luego se purgó y se recargó hidrógeno hasta 60

PSI. Se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 125 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,06 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 4,84 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,26 (dd, *J* = 6,0, 3,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,93 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,61 – 3,46 (m, 2H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,99 – 1,93 (m, 2H), 1,85 – 1,74 (m, 1H), 1,73 – 1,61 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,85 (s, 9H), –0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 644,8 (M+1).

Etapa 6: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*S*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*R*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona.

A un vial con la mezcla diastereomérica producida en la Etapa 5 (105 mg, 0,16 mmol) se añadió una solución de 1% HCl en solución de EtOH (5,35 mL, 0,65 mmol). La solución se agitó a

temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se añadió a un embudo de separación con $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 mL) y se diluyó con EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (20 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 70% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 87 mg de la mezcla del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 4,90 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,38 – 4,31 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,73 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 2H), 2,10 – 1,99 (m, 2H), 1,93 – 1,80 (m, 2H), 1,74 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,39 – 1,30 (m, 1H), 1,09 (d, *J* = 1,9 Hz, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 530,7 (M+1).

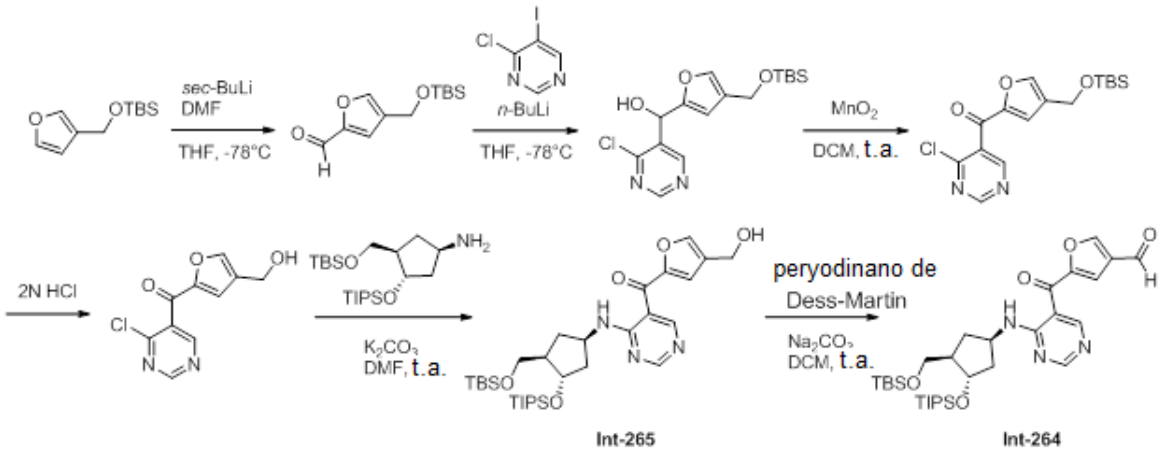
Etapa 7: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(2*S*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(2*R*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-ilcarbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato.

A la solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-

[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][(2*S* y 2*R*)-2,3,4,5-tetrahidro-2,3'-bifuran-5'-il]metanona (85 mg, 0,16 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió trietilamina (0,16 mL, 1,12 mmol) seguido por clorosulfonamida (92,7 mg, 0,80 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió clorosulfonamida (40,0 mg, 0,35 mmol), se continuó agitando a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió 3,0 M de HCl en agua (3,00 mL, 9,00 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de 1N NaOH hasta pH 9. La mezcla de reacción se dividió entre agua (10 mL más) y EtOAc (40 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3 x EtOAc (20 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 10% MeOH en DCM como eluyente) para obtener 68 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,40 (s, 1H), 4,90 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,82 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 3,94 – 3,86 (m, 1H), 3,78 – 3,70 (m, 1H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,26 – 2,16 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,03 – 1,86 (m, 3H), 1,87 – 1,72 (m, 2H), 1,33 – 1,22 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 453,5

(M+1).

Ejemplo 136: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-furaldehído Int-264



Etapa 1: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furaldehído.

Una solución de *ter*-butil(3-furilmetoxi)dimetilsilano (3,40 g, 16,0 mmol) en THF (73,5 mL) se enfrió a −78 °C. 1,40 M de *sec*-BuLi en ciclohexano(14,9 mL, 20,8 mmol) se añadió a la solución a −78 °C. Después de agitar durante 30 min, DMF (3,72 mL, 48,0 mmol) se añadió a la solución a la misma temperatura y la mezcla resultante se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso

saturado, se calentó hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 1,17 g (30%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,63 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 2: rac-[4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

A una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (1,04 g, 4,32 mmol) en THF (30,5 mL) se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (3,76 mL, 9,39 mmol) a -78 °C. Después de 20 min de agitación a la misma temperatura, una solución de 4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furaldehído (0,91 g, 3,76 mmol) en THF (10,2 mL) se añadió y la mezcla resultante se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,25 g (94%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,02 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 4,54 (s, 2H), 0,90 (s, 9H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 3: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de rac-[4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (1,25 g, 3,51 mmol) en DCM (74,1 mL) se añadió MnO_2 (3,06 g, 35,1 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se diluyó con DCM y la mezcla se filtró a través de un taco de Celite. El sólido residual se enjuagó con DCM y EtOAc varias veces. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,12 g (91%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,10 (s, 6H).

Etapa 4: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-furil]metanona.

A una solución de [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-furil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (0,58 g, 1,65 mmol) en THF (2,99 mL) se añadió 2,0 M de HCl en éter (1,65 mL, 3,31 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 379 mg (96%) del compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,66 (d, *J* = 5,5 Hz, 2H), 1,68 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H).

Etapa 5: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-2-furil]metanona Int-265.

Int-260 (766 mg, 1,91 mmol) se disolvió en DMF (11,5 mL) y

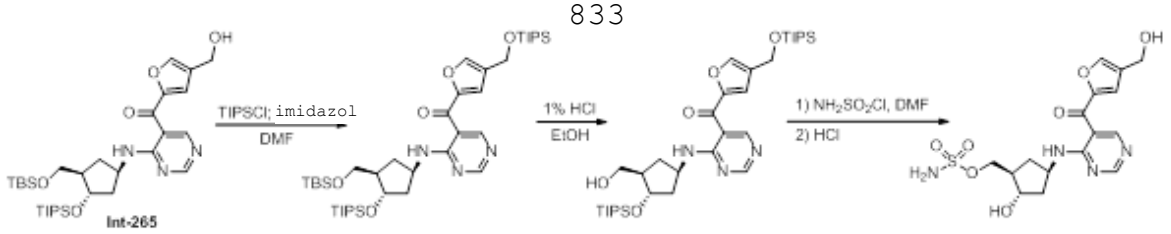
(4-cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-furil]metanona (379 mg, 1,59 mmol) y K_2CO_3 (659 mg, 4,77 mmol) se añadieron al recipiente de reacción a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 855 mg (89%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,08 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 3,77 – 3,57 (m, 2H), 2,51 – 2,38 (m, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,80 (ddd, J = 12,9, 8,4, 5,5 Hz, 1H), 1,43 – 1,31 (m, 1H), 1,10 (s, 21H), 0,91 (s, 9H), 0,07 (s, 6H). LCMS (FA): m/z = 588,7 (M+H).

Etapa 6: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-furaldehído.

A una solución de Int-265 (624 mg, 1,03 mmol) en DCM (10,2 mL) se añadieron Na_2CO_3 (347 mg, 4,13 mmol) y Peryodinano de

Dess-Martin (876 mg, 2,07 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y luego una mezcla 1:1:1 de agua : $NaHCO_3$ acuoso saturado : tiosulfato de sodio acuoso saturado se añadió lentamente a la mezcla de reacción. La mezcla resultante se agitó durante 1 h y luego se extrajo con DCM 2x. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (0% – 80% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 404 mg (65%) del compuesto del título en forma de un aceite marrón. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,02 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,90 – 4,76 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 3,63 (dd, *J* = 10,0, 5,3 Hz, 1H), 3,57 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,25 – 2,09 (m, 2H), 1,74 (ddd, *J* = 12,9, 9,0, 5,9 Hz, 1H), 1,34 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplo 137: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato I-216



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-furil)metanona.

A una solución de Int-265 (119 mg, 0,20 mmol) en DMF (2,00 mL) se añadieron imidazol (26,9 mg, 0,39 mmol) y TIPSCl (62,7 uL, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 138 mg (92%) del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,86 - 4,76 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,34 - 4,27 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,56 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 2,51 - 2,39 (m, 1H), 2,25 -

2,09 (m, 2H), 1,78 – 1,67 (m, 1H), 1,32 – 0,99 (m, 43H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-furil)metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-furil)metanona (138 mg, 0,18 mmol) en EtOH (2,1 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (2,62 mL, 0,32 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se colocó dentro del refrigerador (~4 °C) durante 15 h y luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se concentró para remover la mayor parte del etanol, se diluyó con EtOAc y agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 73 mg (62%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,11 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,65 – 7,60 (m, 1H), 7,22

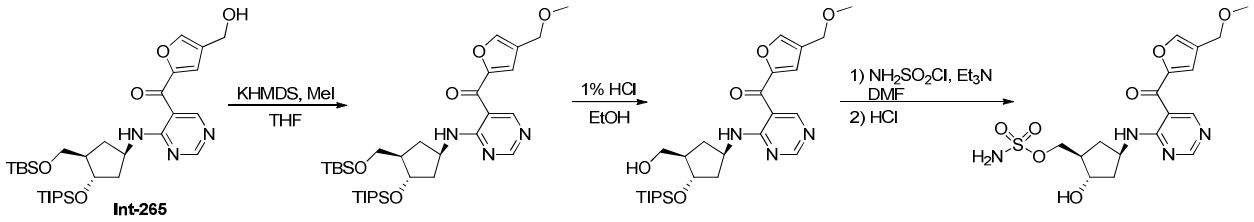
(s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,86 (dt, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 1,69 (t, *J* = 5,1 Hz, 1H), 1,38 – 0,98 (m, 43H)

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[4-(hidroximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-furil)metanona (72,0 mg, 0,11 mmol) en DMF (1,62 mL) se añadió clorosulfonamida (25,8 mg, 0,22 mmol) a 0 °C. Después de agitar durante 10 min, la mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo obtenido se disolvió en THF (0,49 mL) y HCl (solución acuosa 4 N, 0,49 mL, 2,00 mmol) se añadió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche antes de neutralizar por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado. Las dos fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc. El extracto se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% –

10% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar 18 mg (39%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,26 – 4,08 (m, 3H), 2,61 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 413,2 (M+H).

Ejemplo 138: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato I-223



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-furil]metanona.

Una solución de Int-265 (400 mg, 0,66 mmol) en THF (26,7 mL) se enfrió hasta 0 °C y se desgasificó por vacío/rellenado con argón. En este momento, se añadió MeI (0,21 mL, 3,31 mmol), seguido por la adición gota a gota de 1,0 M de

bis(trimetilsilil)amida de potasio en THF (0,66 mL, 0,66 mmol). Después de agitar durante 5 min a 0 °C, la reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y luego de diluyó con Et_2O (30 ml) y suficiente agua para disolver todos los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (1 x 20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO se realizó (0% – 10% MeOH en DCM como eluyente) para obtener 198 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,07 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,46 – 2,34 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,73 – 1,65 (m, 1H), 1,29 – 1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 20H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618,7 (M+H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-furil]metanona.

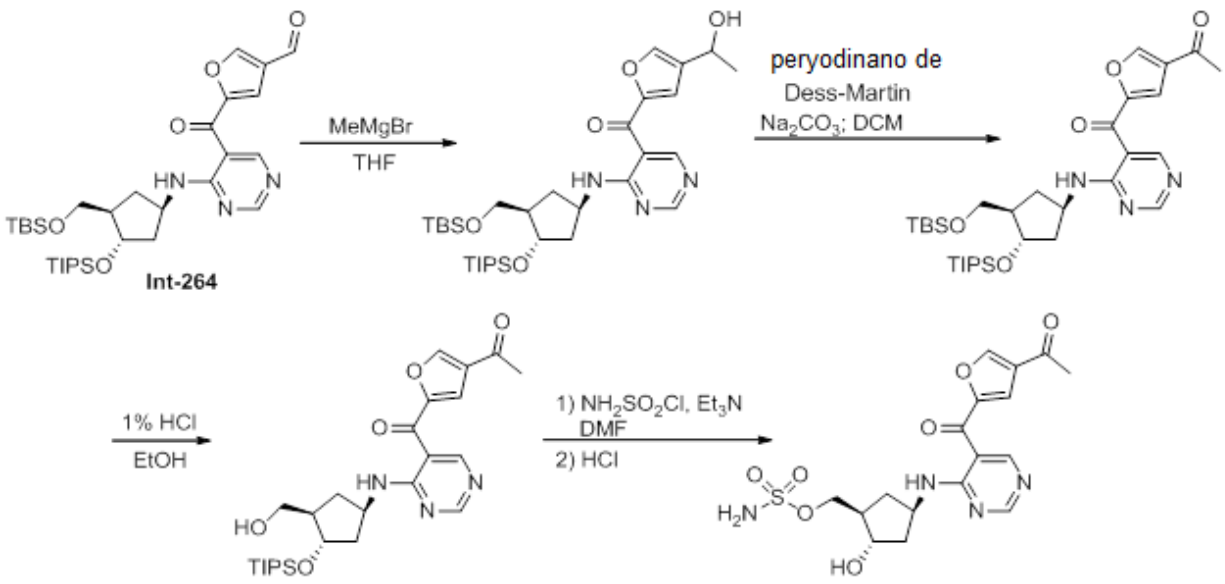
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137 Etapa 2. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,06

(s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 3,66 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,36 (s, 3H), 2,46 (d, *J* = 13,3, 8,1 Hz, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,70 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H), 1,03 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z*=504,7 (M+H).

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[4-(metoximetil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137 Etapa 3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=427,5 (M+H).

Ejemplo 139: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(4-Acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-234



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-furil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-furil}metanona.

Una solución de Int-264 (318 mg, 0,53 mmol) en THF (12,7 mL) se enfrió hasta 0 °C y 3,0 M bromuro de metilmagnesio en Et_2O (352,2 uL, 1,057 mmol) se añadió gota a gota. La mezcla se agitó luego a 0 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (15 mL). La mezcla de reacción luego se diluyó con agua (15 mL) y Et_2O (50 mL). Las capas se

separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x Et_2O (40 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 199 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,22 (s, 1H), 4,93 – 4,85 (m, 1H), 4,82 – 4,68 (m, 1H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,62 – 3,48 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,73 – 1,64 (m, 1H), 1,49 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,28 – 1,17 (m, 2H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), –0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=618,9 (M+H).

Etapa 2: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-furil)etanona.

A una solución de la mezcla producida en la Etapa 1 (50,0 mg, 0,08 mmol) en DCM (1,92 mL) se añadieron $NaHCO_3$ (27,2 mg, 0,32 mmol) y luego Peryodinano de Dess-Martin (68,6 mg, 0,16 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de una mezcla 1:1:1 de agua, $NaHCO_3$ saturado y tiosulfato de sodio saturado

(30 mL). La mezcla resultante se diluyó con DCM (30 mL) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo 2 x DCM (20 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 70% de EtOAc en hexanos como eluyente) dio como resultado 45 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,03 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,63 – 3,48 (m, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,45 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,06 (m, 2H), 1,75 – 1,62 (m, 1H), 1,30 – 1,17 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), –0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=616,6 (M+H).

Etapa 3: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-furil)etanona.

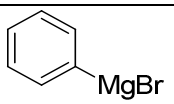
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137 Etapa 2. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,09 (s, 1H), 9,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,92 – 4,79 (m, 1H), 4,40 – 4,33 (m, 1H), 3,77 – 3,69 (m, 2H), 2,53 (s, 4H), 2,28 – 2,17 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,74 – 1,68 (m, 1H),

1,37 (dt, *J* = 13,3, 7,9 Hz, 1H), 1,10 (d, *J* = 2,0 Hz, 21H). LCMS (FA): *m/z*=502,6 (M+H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-(4-Acetil-2-furoil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

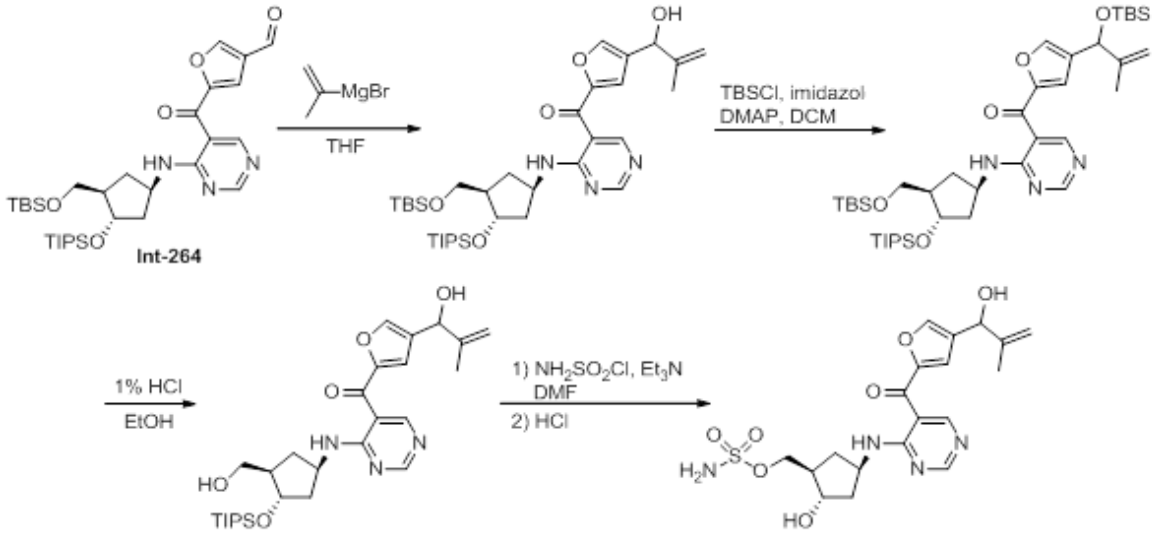
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 137 Etapa 3. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 – 8,88 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=425,4 (M+H).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados.

Reactivo de Grignard	**Compuesto N.°**
	I-208

Ejemplo 140: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{4-[(1*S*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-

il)amino]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{4-[(1*R*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-197



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*S*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*R*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}metanona.

Una solución de Int-264 (485 mg, 0,81 mmol) en THF (7,53 mL) se enfrió hasta -30 °C en cuyo momento 0,5 M bromuro de isopropenilmagnesio en THF (3,22 mL, 1,61 mmol) se añadió

gota a gota durante 10 min. Después de agitar durante 10 min, la reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió luego entre agua (10 mL adicionales) y EtOAc (60 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2 x EtOAc (40 mL cada uno). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 80% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 253 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,15 (d, *J* = 4,9 Hz, 2H), 4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,29 – 4,24 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,46 – 2,35 (m, 1H), 2,20 – 2,03 (m, 3H), 1,73 – 1,64 (m, 4H), 1,28 – 1,17 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,88 – 0,82 (m, 9H), 0,00 (s, 6H). LCMS (FA): *m/z*=644,5 (M+H).

Etapa 2: {4-[(1*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(1*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-

butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de la mezcla producida en la Etapa 1 (245 mg, 0,38 mmol) en DMF (2,42 mL) se añadieron 1H-imidazol (77,7 mg, 1,14 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (4,65 mg, 0,04 mmol) y TBSCl (86,0 mg, 0,57 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Porciones adicionales de 1H-imidazol (129 mg, 1,90 mmol) y TBSCl (172 mg, 1,14 mmol) se añadieron y se continuó agitando a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (10 mL) y luego de diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (40 mL). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 239 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 5,07 (d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 3,62 – 3,45 (m, 2H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 2,21 – 2,05 (m, 2H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,59 (s, 3H), 1,03 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,85 (s, 9H), 0,05 (s, 3H), 0,03 (s,

3H), −0,00 (s, 6H).

Etapa 3: {4-[(1*S*)-1-Hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(1*R*)-1-Hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución helada de la mezcla producida en la Etapa 2 (235 mg, 0,31 mmol) en EtOH (5,00 mL, 85,6 mmol) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (5,00 mL, 0,60 mmol) a 0 °C. El recipiente de reacción se tapó y la reacción se colocó en el congelador durante la noche. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 5 h. La reacción se neutralizó por adición de solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y se diluyó con agua (10 mL) y EtOAc (50 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo EtOAc (40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para obtener 161 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,00 (s, 1H),

8,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,04 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,27 – 4,20 (m, 1H), 3,62 (t, *J* = 5,5 Hz, 2H), 2,47 – 2,34 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 2H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 0,98 (d, *J* = 1,8 Hz, 21H), 0,84 (s, 9H), −0,01 (d, *J* = 7,4 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z*=644,5 (M+H).

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*S*)-1-Hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{4-[(1*R*)-1-Hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de la mezcla producida en la Etapa 3 (155 mg, 0,24 mmol) en DMF (2,00 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,21 mL, 1,20 mmol) se añadió clorosulfonamida (111 mg, 0,96 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente)

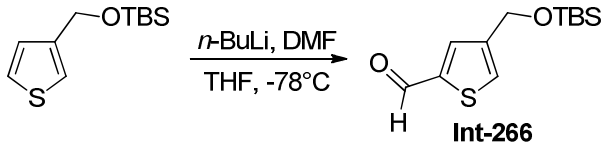
para obtener 146 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,03 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,04 (d, *J* = 14,8 Hz, 4H), 4,83 (s, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,44 – 1,34 (m, 1H), 0,99 (d, *J* = 2,6 Hz, 21H), 0,85 (s, 9H), 0,01 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z*=732,5 (M+H).

Etapa 5: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{4-[(1*S*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{4-[(1*R*)-1-hidroxi-2-metilprop-2-en-1-il]-2-furoil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de la mezcla producida en la Etapa 4 (142 mg, 0,20 mmol) en THF (4,78 mL) se añadió TBAF hidrato (110 mg, 0,39 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se dividió entre agua (10 mL) y EtOAc (30 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo EtOAc (20 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% MeOH en DCM como

eluyente) para obtener 38 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,71 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z*=453,5 (M+H).

Ejemplo 141: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-2-carbaldehído Int-266



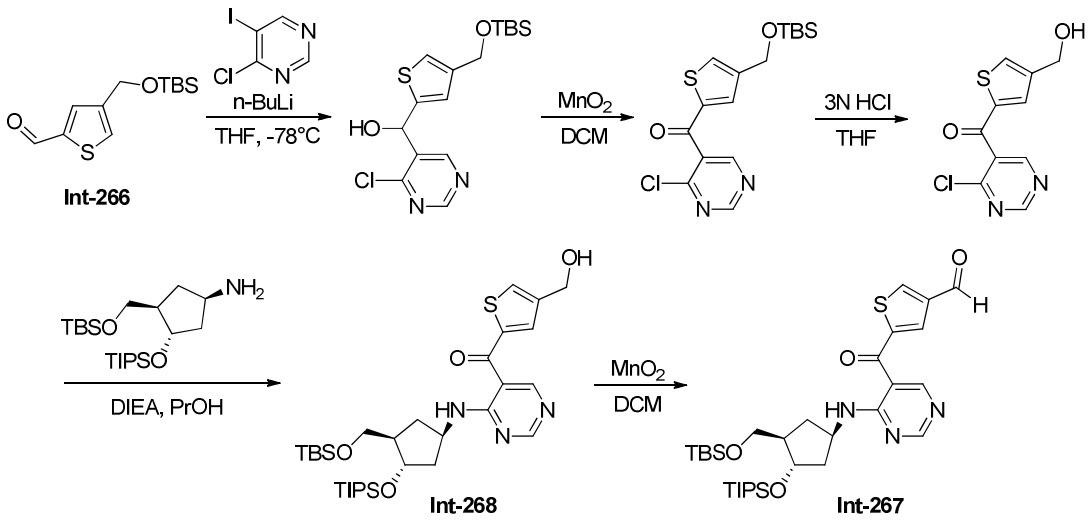
Int-266

Etapa 1: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-2-carbaldehído.

Una solución de *ter*-butil(dimetil)(3-tienilmetoxi)silano (8,78 g, 38,4 mmol) en THF (140 mL) se enfrió a -78 °C. 1,40 M de *sec*-BuLi en ciclohexano (35,7 mL, 50,0 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa a la solución a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 segundos. DMF (5,95 mL, 76,9

mmol) se añadió a −78 °C y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente over 30 min. La reacción se neutralizó con 5 ml de ácido acético y la solución se vertió en 60 mL agua y se extrajo con 100 ml de EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y la mezcla se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro (rendimiento = 6,91 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,79 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,47 (p, J = 1,2 Hz, 1H), 4,70 – 4,54 (s, 2H), 0,83 (s, 9H), −0,00 (s, 6H).

Ejemplo 142: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}tiofen-3-carbaldehído Int-267



Etapa 1: rac-[4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Los compuestos del título se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7. LCMS (AA) M+1 371,1

Etapa 2: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

Los compuestos del título se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA) M+1 369,1

Etapa 3: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona

Una solución de [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (7,51 g, 20,4 mmol) en 40 ml 2% HCl en EtOH se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 3,24g (62,5%) del compuesto del título en forma de aceite incoloro. LCMS (AA): *m/z* = 255,0 (M+1).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona Int-268

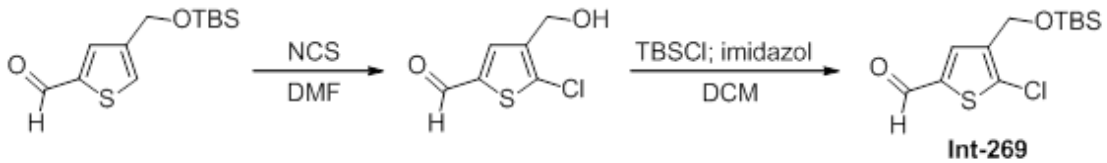
Una solución de (4-cloropirimidin-5-il)[4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (2,66 g, 10,4 mmol), **Int-260** (4,82 g, 12,0 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (5,45 mL, 31,3 mmol) en *i*-PrOH (70,0 mL) se agitó a 60 °C durante 1 hora. La solución se vertió en 50 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (80 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (50% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 6,14g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,26 (m, 1H), 3,61 – 3,49 (m, 2H), 2,41 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,68 (m, 2H), 1,03 (s, 21H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 5: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]carbonil}tiofen-3-carbaldehído

Una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (1,28 g, 2,06 mmol) en DCM (180,0 mL), luego MnO_2 (3,59 g, 41,3 mmol) se añadió a esta solución con agitación durante 2 h. Additional MnO_2 (0,90 g, 10,3 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró para dar 0,98 g (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,90 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 4,78 (m, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 3,56 (m, 2H), 2,42 (m, 1H), 2,24 – 2,02 (m, 2H), 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Ejemplo 143: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-clorotiofen-2-carbaldehído Int-269



Etapa 1: 5-Cloro-4-(hidroximetil)tiofen-2-carbaldehído.

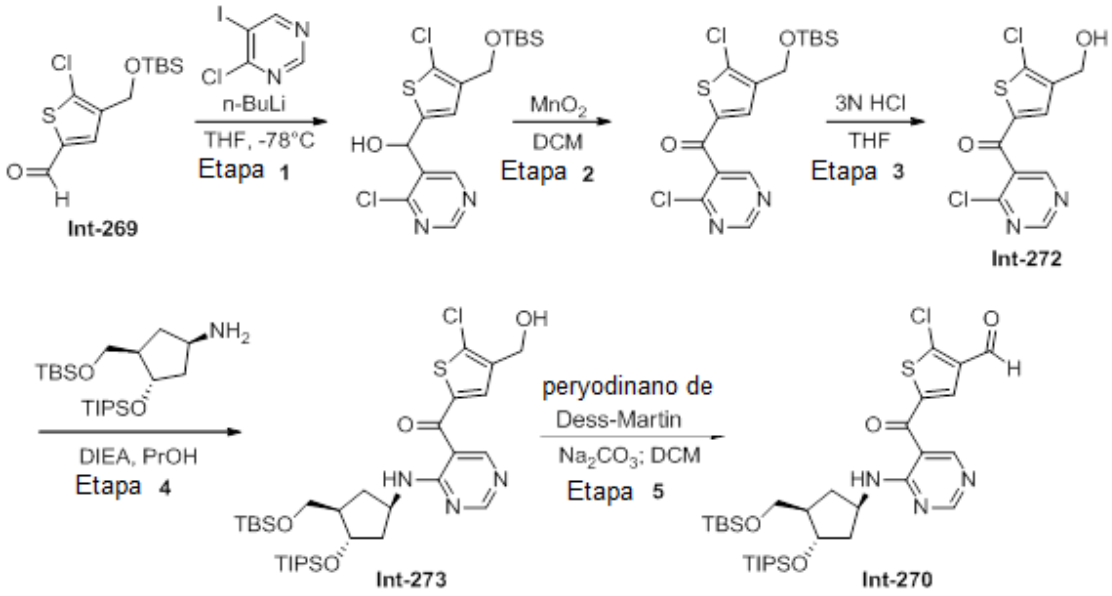
A una solución de 4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)tiofen-2-carbaldehído (1,75 g, 6,82 mmol) en DMF (30 mL) se añadió NCS (1,88 g, 14,1 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó luego a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con 50 mL agua y se extrajo con EtOAc (x 2). La capa de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó bajo Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto del título en forma de aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,76 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,41 – 3,18 (br s, 1H).

Etapa 2: 4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-clorotiofen-2-carbaldehído.

A una solución de 5-cloro-4-(hidroximetil)tiofen-2-carbaldehído en DCM (30 mL), TBSCl (1,23 g, 8,19 mmol) y 1H-imidazol (0,93 g, 13,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (60 mL) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (rendimiento = 1,7g). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 0,92 (s, 9H), 0,08 (s, 6H).

Ejemplo 144: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-clorotiofen-3-carbaldehído Int-270



Etapa 1: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (1,2 g, 5,0 mmol) en THF (37,3 mL) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (3,96 mL, 9,90 mmol) a -78 °C y la mezcla se agitó durante 30 min a la misma temperatura. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de 4-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-clorotiofen-2-carbaldehído (1,2 g, 4,1 mmol) en THF (7,5 mL) a -78 °C y la reacción se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado (150 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,4 g del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 4,56 (s, 2H), 3,48 – 3,09 (br s, 1H), 0,87 (s, 9H), 0,06 (s, 6H).

Etapa 2: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona Int-271.

A una solución de [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (1,88 g, 4,64

mmol) en DCM (97,2 mL) se añadió MnO_2 (4,03 g, 46,4 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 12 h. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se enjuagó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío para dar 1,59 g (85 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 4,65 – 4,58 (m, 2H), 0,86 (s, 10H), 0,07 (s, 6H).

Etapa 3: [5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona Int-272

En un recipiente de base redonda de 100 mL, se colocó [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,07 g, 5,13 mmol), THF (24,0 mL) y 2,0 M de HCl en agua (4,00 mL, 8,00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y la capa acuosa se extrajo 3x con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un sólido amarillo (rendimiento = 1,17g). LCMS (FA): *m/z* = 291,1 (M+1)

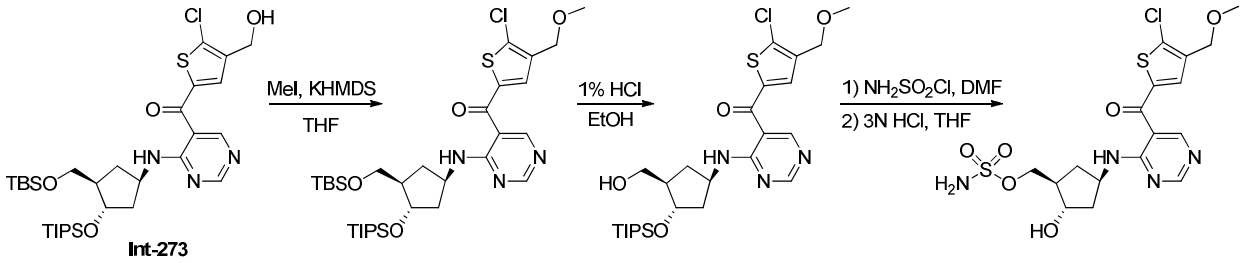
Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona Int-273.

En un recipiente de reacción de microondas, a una solución de **Int-260** (764 mg, 1,90 mmol) y [5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (500 mg, 1,73 mmol) en 1-propanol (14,0 mL) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmol). El recipiente de reacción se purgó con argón y luego se selló. La mezcla se agitó durante 2h a 70 °C, luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió EtOAc. La capa orgánica se lavó con NH_4Cl saturado (x2), agua (x1), salmuera (x1) y se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de a amarillo residuo (rendimiento = 1,04g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 2,49 – 2,39 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 2H), 1,92 (s, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 5: 5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-clorotiofen-3-carbaldehído.

Un recipiente de base redonda de 50 mL bajo nitrógeno se cargó con [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]metanona (0,57 g, 0,87 mmol) y DCM (10 mL). A la mezcla se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,55 g, 1,31 mmol) en una única porción y la mezcla se agitó con enfriamiento a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado seguido por extracción con DCM. La porción organica se secó con Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de a amarillo residuo (rendimiento = 0,88 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10,04 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 4,88 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,27 (m, 1H), 3,66 – 3,53 (m, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Ejemplo 145: {(1R,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato. I-218



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

A una solución de Int-273 (369 mg, 0,56 mmol) en THF (25,0 mL) se añadió MeI (0,19 mL, 2,96 mmol) seguido por la adición gota a gota de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en THF (0,59 mL, 0,59 mmol) a 10 °C y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y luego de diluyó con Et_2O (30 ml) y suficiente agua para disolver todos los sólidos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Et_2O (20 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron salmuera, luego se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío.

El residuo crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 127 mg (34 %) del compuesto del título en forma de aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,40 (s, 3H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,71 (ddd, *J* = 12,9, 9,1, 6,0 Hz, 1H), 1,30 – 1,22 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: [5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (127 mg, 0,19 mmol) en EtOH (3,5 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (4,50 mL, 0,54 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se depositó en un refrigerador durante 19 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con agua y EtOAc. Después de

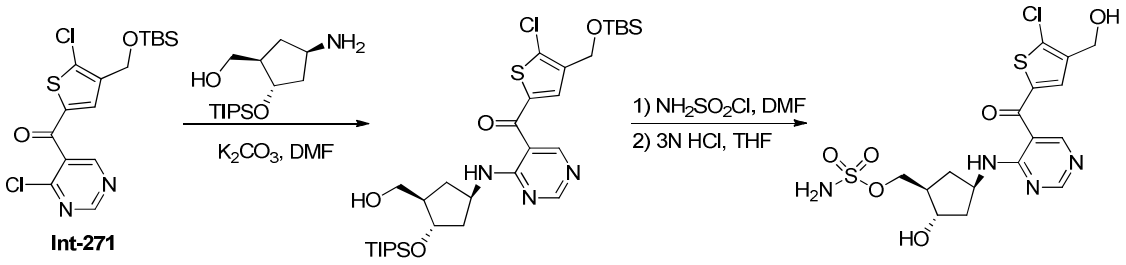
la separación de las dos capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% – 50% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 87 mg (83 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,49 (s, 1H), 4,80 (h, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,32 (q, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,49 (dt, *J* = 13,4, 8,1 Hz, 1H), 2,25 – 2,13 (m, 2H), 1,84 (dt, *J* = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 1,31 (dt, *J* = 13,1, 7,9 Hz, 1H), 1,07 (s, 21H).

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [5-cloro-4-(metoximetil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (87,1 mg, 0,16 mmol) en DMF (1,87 mL, 24,2 mmol) se añadió trietilamina (0,15 mL, 1,10 mmol) seguido por clorosulfonamida (90,8 mg, 0,79 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min. A la reacción se añadió 3,0 M de HCl

(2,00 mL, 6,00 mmol) a 0 °C y luego la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos de las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa al 10% de LiCl, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% MeOH en DCM como eluyente) para dar 67 mg (90 %) del compuesto del título en forma de sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 479,1 (M+H).

Ejemplo 146: {(1R,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato. I-211



Etapa 1: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-

tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

Int-259 (84,3 mg, 0,29 mmol), Int-271 (105 mg, 0,26 mmol), N,N-diisopropiletilamina (0,14 mL, 0,78 mmol) e i-PrOH (2,1 mL) se colocaron en un vial de reacción de microondas bajo nitrógeno y se agitó a 70 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc y la mezcla se lavó con NH_4Cl saturado (x2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (rendimiento = 143 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 4,81 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,35 – 4,29 (m, 1H), 3,70 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 2,25 – 2,14 (m, 2H), 1,90 – 1,79 (m, 1H), 1,67 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,37 – 1,28 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,92 (s, 9H), 0,11 (s, 6H).

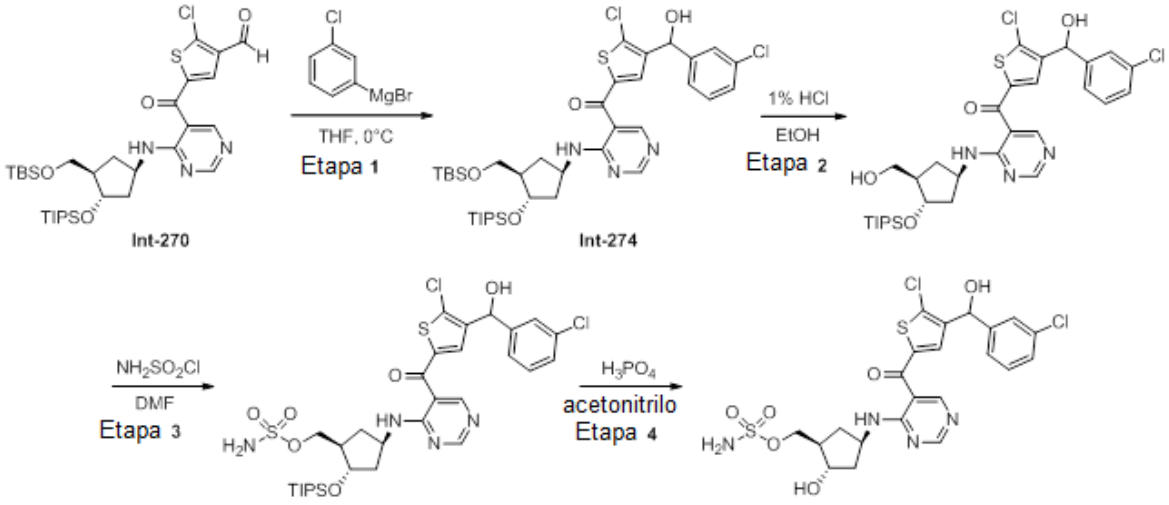
Etapa 2: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(hidroximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-

hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-cloro-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (143 mg, 0,22 mmol) en DMF (4,0 mL) se añadió clorosulfonamida (41,0 mg, 0,36 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 20 min. Una pequeña cantidad de clorosulfonamida adicional se añadió y la reacción se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y agua se añadió. La reacción se extrajo EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% LiCl en agua (x2), salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 70% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar un aceite amarillo. Este aceite se diluyó con THF (1,41 mL, 17,4 mmol), 4,0 M de HCl (0,94 mL, 3,76 mmol) se añadió a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexanos. El precipitado se recolectó por filtración al vacío, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío para dar el

compuesto del título en forma de sólido amarillo (rendimiento = 45 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (ddd, *J* = 12,5, 7,2, 4,0 Hz, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,6, 7,4 Hz, 1H), 1,43 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).

Ejemplo 147: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-9



Etapa 1: [[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-

[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona y [[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona Int-274.

A una solución de Int-270 (373 mg, 0,57 mmol) en THF (5,34 mL) se añadió 0,5 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (2,29 mL, 1,14 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó luego a 0 °C durante 1 hora. A la reacción se añadió más 0,5 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (1,5 mL) y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 220 mg (50 %) de los compuestos del título. LCMS (FA): *m/z* = 766,3 (M+H).

Etapa 2: {5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-

[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de Int-274 (122 mg, 0,16 mmol) en EtOH (1 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (4,62 mL, 0,56 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se mantuvo en el refrigerador durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 100 mg (96 %) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 652,1 (M+H).

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución del producto de la etapa 2 (114 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,8 mL) se añadió clorosulfonamida (40,5 mg, 0,35

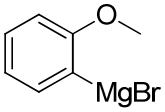
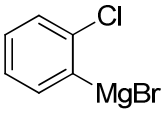
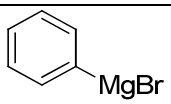
mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar give 120 mg (94 %) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 731,2 (M+H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución del producto de la etapa 3 (125 mg, 0,17 mmol) en CH_3CN (1 mL) se añadió H_3PO_4 (1 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de 1M Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 33 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,54 –

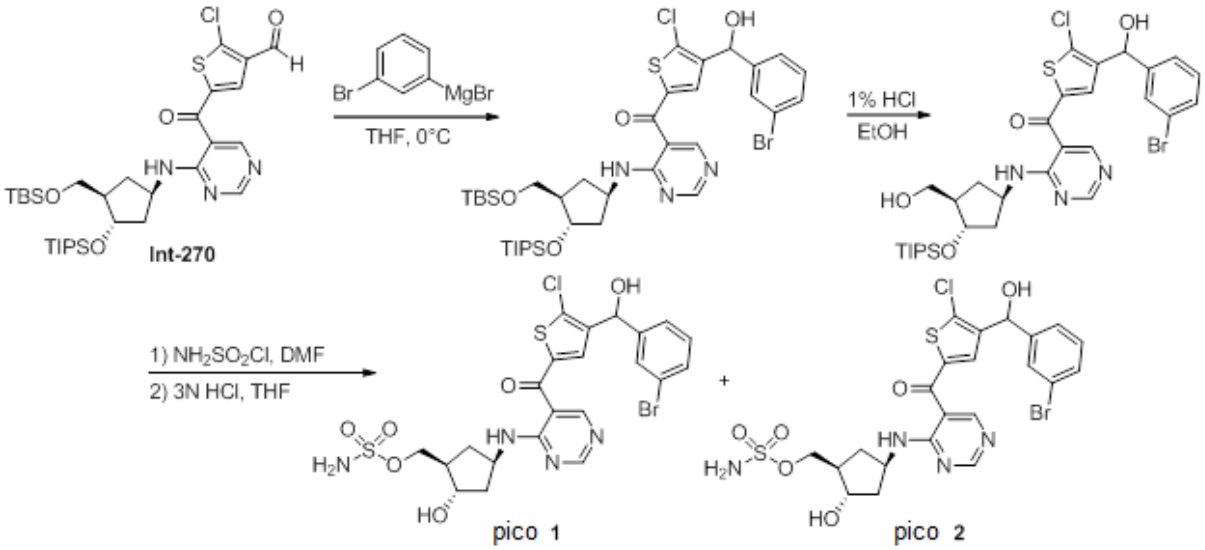
2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 574,9 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del reactivo de Grignard apropiado en la etapa 1.

Etapa 1 Reactivo de Grignard	**Compuesto N.°**
	I-85
	I-86
	I-56

Ejemplo 148: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-16a y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-

({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato. I-16b



Etapa 1: {4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de Int-270 (236 mg, 0,36 mmol) en THF (12,0 mL) se añadió 0,5 M de bromuro de 3-bromofenilmagnesio en THF (0,87 mL, 0,43 mmol) a 0 °C. La reacción se dejó agitar a 0 °C durante 5 min y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron bajo $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 94 mg (32%) de los compuestos del título. LCMS (FA): *m/z* = 810,2 (M+H).

Etapa 2: {4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 1 (94 mg, 0,12 mmol) en EtOH (2,00 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (12 mL) a temperatura ambiente y la reacción se colocó en el

refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 76 mg (94%) de los compuestos del título crudos. LCMS (FA): *m/z* =650,2 (M+H).

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de los productos de la etapa 2 en DMF (15,0 mL) se añadieron trietilamina (0,14 mL, 1,01 mmol) seguido por clorosulfonamida (0,24 g, 2,1 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h. A la mezcla se añadió 4 ml de agua y 4 ml de 12 M HCl y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla

de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 112 mg (18%) del primer compuesto eluido y 152 mg (24%) del segundo compuesto eluido, cuya caracterización se describe más abajo.

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

Pico 1: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,51 _ 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =618,9 (M+H)

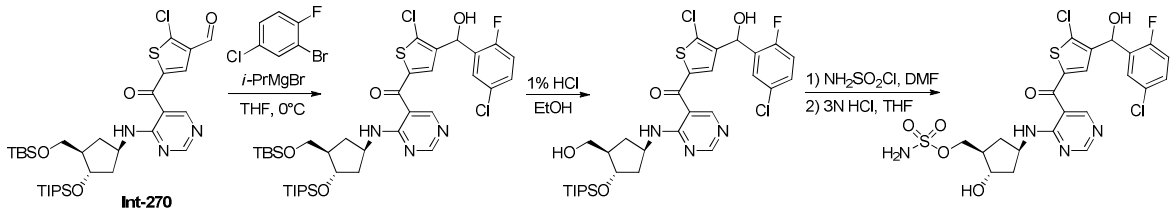
[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-

cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(hidroxi)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

Pico 2: ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 3H), 2,59 _ 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,99 _ 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =618,9 (M+H).

Ejemplo 149: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato. I-48



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*S*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*R*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona.

A una solución de 3-bromo-1-cloro-4-fluorobenceno (69,0 uL, 0,57 mmol) en THF (5,00 mL) a 0 °C se añadió gota a gota 2 M de cloruro de isopropilmagnesio en Et_2O (0,31 mL, 0,62 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. Esta mezcla se añadió gota a gota a una solución de Int-270 (185 mg, 0,28 mmol) en THF (8,0 mL) a -40 °C y la reacción se dejó agitar durante 30 min a la misma temperatura. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,14g (63%) de

los compuestos del título. LCMS (FA): *m/z* =782,2 (M+H)

Etapa 2: {5-Cloro-4-[(*S*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {5-Cloro-4-[(*R*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 1 (0,15 g, 0,20 mmol) en EtOH (2,0 mL) se añadió 15 ml de 1% HCl en solución de EtOH y la reacción se dejó reposar a 4 °C durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 0,12g (91%) de los compuestos del título crudos. LCMS (FA): *m/z* =668,6 (M+H)

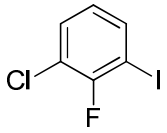
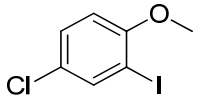
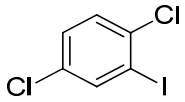
Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(5-cloro-2-fluorofenil)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

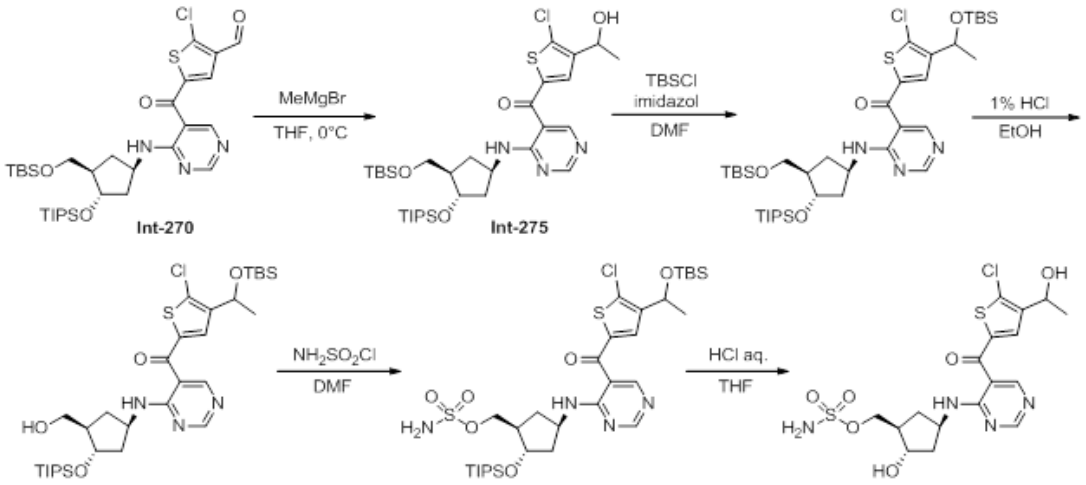
A una solución de los productos de la etapa 2 (120 mg, 0,18 mmol) en DMF (0,85 mL) se añadió clorosulfonamida (25,7 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió 6 M HCl (1,5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 23 mg (21%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,10 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,60 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,33 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =591,1 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de

los materiales de partida apropiados.

Etapa 1 reactivo halogenado	Compuesto N.°
	I-40
	I-63
	I-149

Ejemplo 150: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1S)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1R)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-226



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*S*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona Int-275.

Int-270 (881 mg, 1,35 mmol) se disolvió en THF (15,0 mL). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y 3,0M de bromuro de metilmagnesio se añadió gota a gota. La mezcla se agitó luego a 0 °C durante 30 min. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y se concentró. El residuo se purificó por ISCO (50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de espuma amarilla (rendimiento = 525 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,80 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 5,12 – 5,03 (m, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,34 – 4,26 (m, 1H), 3,65 – 3,52 (m, 2H), 2,49 – 2,37 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 2,01 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 1,76 – 1,65 (m, 1H), 1,50 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (d, *J* = 0,6 Hz, 9H), 0,04 (s,

6H).

Etapa 2: {4-[(*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 1 (525 mg, 0,79 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió 1H-imidazol (160 mg, 2,36 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (9,59 mg, 78,5 umol) y TBSCl (148 mg, 0,98 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10% (x3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de aceite amarillo

(rendimiento = 556 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 4,98 (q, *J* = 6,3 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 8,1 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 2,50 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,79 – 1,65 (m, 1H), 1,39 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,88 (d, *J* = 2,5 Hz, 18H), 0,10 – -0,03 (m, 12H).

Etapa 3: {4-[(*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 2 (556 mg, 0,71 mmol) en EtOH (15,0 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (20,0 mL, 2,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar a 4 °C durante 24 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (20% – 50% de EtOAc en

hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de light espuma amarilla (rendimiento = 244 mg). LCMS (FA): *m/z* = 668,3 (M+1)

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato and{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}etil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

Una solución de los productos de la etapa 3 (244 mg, 0,37 mmol) en DMF (5,0 mL) se enfrió a 0 °C bajo una atmósfera de argón. Clorosulfonamida (63,2 mg, 0,55 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y agua. La reacción se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% LiCl en agua, salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 30% de EtOAc en hexanos en forma de eluato) para dar 210 mg (77 %) del compuesto del título en forma de light espuma amarilla. LCMS

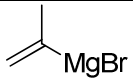
(FA): *m/z* = 747,3 (M+1).

Etapa 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

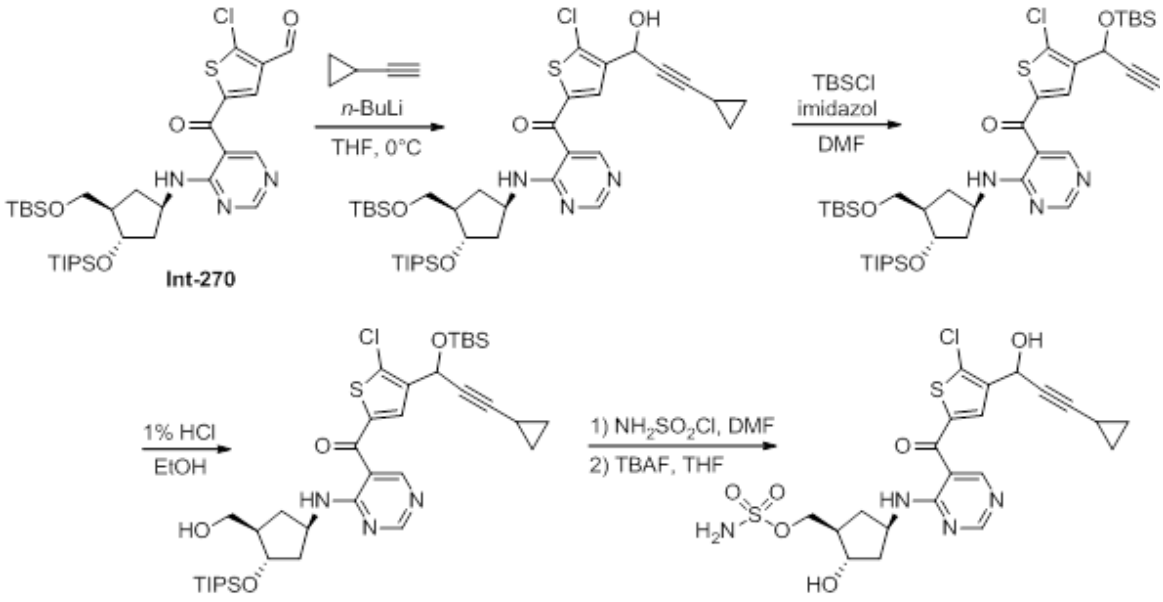
A una solución de los productos de la etapa 5 en THF (5,00 mL, 61,6 mmol) se añadió 4,0 M de HCl (4,00 mL, 16,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexanos. El precipitado se recolectó por filtración al vacío, se lavó con hexanos y se secó a alto vacío para dar 134 mg (99 %) de los compuestos del título en forma de sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,99 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 4H). LCMS (FA): *m/z* = 477,1 (M+1).

El compuesto enumerado en la siguiente tabla se preparó de un

modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados usados en la etapa 1:

Etapa 1 Reactivo de Grignard	Compuesto N.°
	I-141

Ejemplo 151: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato. I-150



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*S*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}metanona.

Una solución de ciclopropil acetileno (0,20 mL, 2,41 mmol) en THF (5,00 mL) se enfrió a −78 °C bajo una atmósfera de argón. A la solución se añadió gota a gota 2,5 M de *n*-BuLi en hexano (1,00 mL, 2,50 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. Esta mezcla se añadió a una solución de Int-270 (511 mg, 0,78 mmol) en THF (9,0 mL) a −78 °C bajo una atmósfera de argón y la reacción se agitó durante 5 min. La reacción se neutralizó con 10 mL de NH_4Cl saturado y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La reacción se extrajo con Et_2O (x2). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de a espuma amarilla

(rendimiento = 373 mg). LCMS (FA): *m/z* = 718,4 (M+1).

Etapa 2: {4-[(1*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(1*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 1 (377 mg, 0,53 mmol) en DMF (3,34 mL) se añadieron 1H-Imidazol (107 mg, 1,57 mmol), N,N-dimetilaminopiridina (6,41 mg, 52,5 umol) y TBSCl (98,8 mg, 0,66 mmol). La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y luego se neutralizó con NH_4Cl saturado y se diluyó con agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10% (x3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de aceite amarillo

(rendimiento = 311mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,80 (q, *J* = 8,4, 8,0 Hz, 1H), 4,30 (s, 1H), 3,65 – 3,51 (m, 2H), 2,49 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 2H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (d, *J* = 2,7 Hz, 18H), 0,81 – 0,65 (m, 4H), 0,14 (d, *J* = 16,8 Hz, 6H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 3: {4-[(1*S*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(1*R*)-1-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-3-ciclopropilprop-2-in-1-il]-5-cloro-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de los productos de la etapa 2 (311 mg, 0,37 mmol) en EtOH (8,0 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (10,5 mL, 1,27 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar a 4 °C durante 24 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se

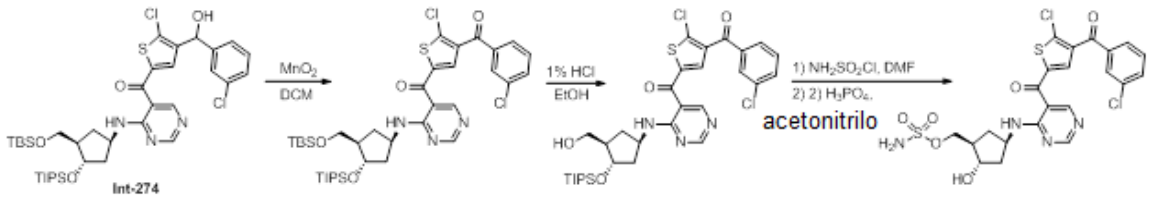
concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (25% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de light espuma amarilla (rendimiento = 179 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 5,55 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 3,64 – 3,51 (m, 2H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 2H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,40 – 1,26 (m, 2H), 1,11 (s, 21H), 0,91 (s, 9H), 0,84 – 0,75 (m, 2H), 0,68 – 0,56 (m, 2H), 0,16 (d, J = 18,5 Hz, 6H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-hidroxiprop-2-in-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Una solución de los productos de la etapa 3 (179 mg, 0,25 mmol) en DMF (3,0 mL) se enfrió hasta 0 °C, a lo cual se añadió trietilamina (0,25 mL, 1,79 mmol) seguido por clorosulfonamida (0,16 g, 1,39 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min y luego la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de 3 h, la reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con

EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución acuosa al 10% de LiCl (x3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el producto en forma de sólido blanquecino. El residuo se diluyó con THF (2,0 mL) y luego se añadió a una solución de TBAF hidrato (93,7 mg, 0,34 mmol) en THF (0,75 mL) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar los compuestos del título en forma de un sólido amorfo naranja claro (rendimiento = 57 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 0,82 – 0,76 (m, 2H), 0,67 – 0,60 (m, 2H). LCMS: (FA) M+1 527,1

Ejemplo 152: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-207



Etapa 1: 4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]metanona.

A una solución de Int-274 (251 mg, 0,33 mmol) en DCM (5 mL) se añadió MnO_2 (280 mg, 3,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de Celite, se lavó con DCM seguido por EtOAc y proporcionó 235mg (94%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 762,7 (M+1).

Etapa 2: [5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][5-

cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]metanona (230 mg, 0,30 mmol) en EtOH (2 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (8,74 mL, 1,05 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 1 hora a 0 °C, luego se mantuvo en el refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (5 mL) y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 45% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 160 mg (82%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,79 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,81 – 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,56 (m, 2H), 7,49 – 7,43 (m, 1H), 4,88 – 4,78 (m, 1H), 4,37 – 4,31 (m, 1H), 3,74 – 3,68 (m, 2H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,38 – 1,30 (m, 1H), 1,07 (s, 21H).

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de 5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-

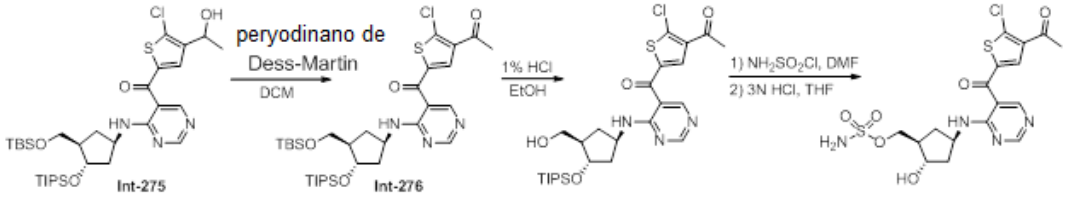
[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (150 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 mL) se añadió clorosulfonamida (53,4 mg, 0,46 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (7 mL), se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. Este residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (FA): *m/z* = 727,1 (M+1).

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-Cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

Un recipiente de base redonda de 50 mL se cargó con {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-cloro-4-(3-clorobenzoil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato (170 mg, 0,23 mmol) y CH_3CN (1 mL). Ácido fosfórico (1 mL) se añadió a 0 °C y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de 1M Na_2CO_3 (5 mL), se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC

preparativa para dar (51 mg, 38%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,74 (m, 2H), 7,71 – 7,66 (m, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)

Ejemplo 153: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Acetil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-242



Etapa 1: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)etanona Int-276.

Un recipiente de base redonda de 100 mL bajo nitrógeno se cargó con Int-275 (0,11 g, 0,16 mmol) y DCM (2,0 mL). A la solución se añadió peryodinano de Dess-Martin (0,11 g, 0,25

mmol) en una única porción y la reacción se agitó durante 5 min. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron con Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO (15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo (rendimiento = 101 mg). ^1H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,82 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,51 – 2,38 (m, 1H), 2,24 – 2,09 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 2: 1-(2-Cloro-5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona.

A una solución de 1-(5-{[4-({(1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)etanona (101 mg, 0,15 mmol) en etanol (3,0 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (3,59 mL, 0,43 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar a 4 °C

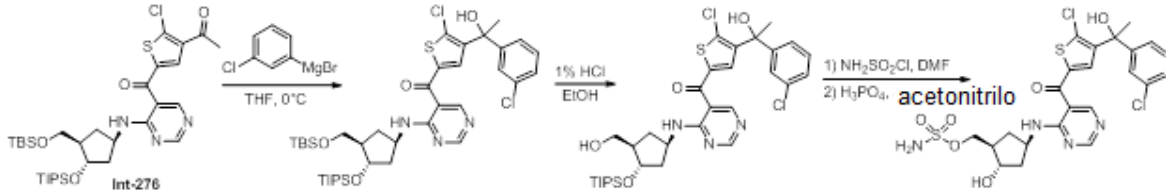
durante la noche. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (40% – 70% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de un residuo amarillo oscuro (rendimiento = 70 mg). LCMS (FA): *m/z* = 552,2 (M+1)

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Acetil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de 1-(2-cloro-5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (70 mg, 0,13 mmol) en DMF (3,0 mL) enfriado a 0 °C bajo una atmósfera de argón se añadió clorosulfonamida (21,9 mg, 0,19 mmol). La reacción se agitó durante 20 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se añadió agua. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% LiCl en agua (x3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó

por cromatografía en columna ISCO (50% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar el producto de sulfamato en forma de espuma amarilla. El compuesto se diluyó con THF (2,0 mL), 4,0 M de HCl en agua (1,50 mL, 6,00 mmol) se añadió a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de espuma amarilla clara (rendimiento = 54mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 475,1

Ejemplo 154: [(1R,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato. I-102



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{5-cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona.

A Un recipiente de base redonda con condensador se cargó con Int-276 (150 mg, 0,22 mmol) y se purgó con argón. Al recipiente de reacción se añadió THF (2,10 mL) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió gota a gota 0,5 M de bromuro de 3-clorofenilmagnesio en THF (2,93 mL, 1,46 mmol) durante 10 min y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 113 mg (64%) de los productos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,77 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,25 – 7,22 (m, 3H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 3,64 – 3,59 (m, 1H), 3,58 – 3,52 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,75 – 1,66 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapa 2: {5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 1 (113 mg, 0,15 mmol) en EtOH (0,9 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (4,20 mL, 0,51 mmol) a 0 °C y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a 0 °C, luego se mantuvo en el refrigerador durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de solución de $NaHCO_3$ saturada (6 mL), se concentró

al vacío, se añadió agua y se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (FA): *m/z* = 664,2 (M+1).

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

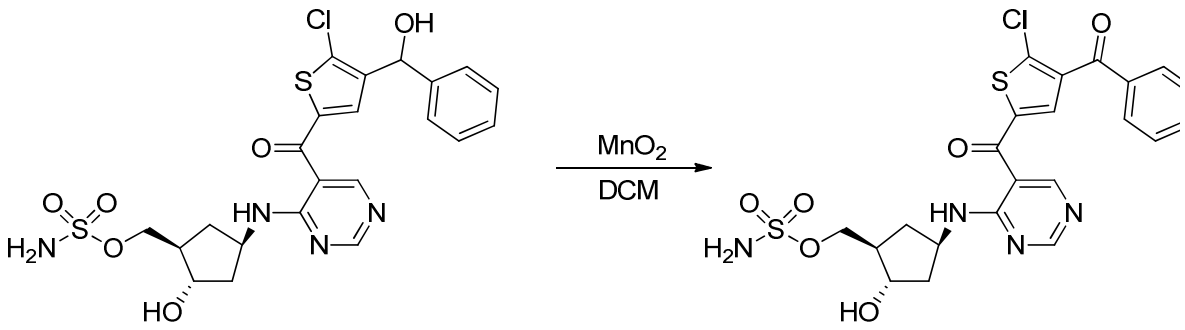
A una solución de la mezcla de producto de la etapa 2 (91 mg, 0,14 mmol)) en DMF (1 mL) a 0 °C se añadió clorosulfonamida (31,6 mg, 0,27 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 10 min. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (5 mL), se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se usó en la siguiente etapa sin purificación. LCMS (FA): *m/z* = 743,4 (M+1).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Un recipiente de base redonda de 50 mL se cargó con te producto mixture de la etapa 3 (100 mg, 0,1 mmol) y CH_3CN (1 mL). A la solución se añadió ácido fosfórico (1 mL) a 0 °C y la reacción se dejó agitar durante 1 hora. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de 1M Na_2CO_3 (5 mL), se extrajo con EtOAc (5 mL x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa para dar (7 mg, 9%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 – 7,18 (m, 3H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,06 (m, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,27 (s, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,95 (s, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,56 – 1,46 (m, 1H).

Ejemplo 155: [(1R,2S,4*R*)-4-({5-[(4-Benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-

hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-215

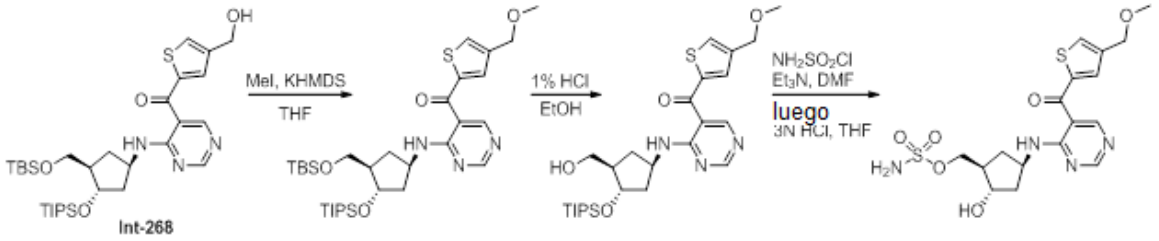


Etapa 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Benzoil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de **I-56** (12,0 mg, 22,3 umol) en THF (1,0 mL) se añadió MnO_2 (19,4 mg, 0,22 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se controló por TLC. La reacción se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 2 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 537,4

Ejemplo 156: {(1R,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-

tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-217



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

Una solución de Int-268 (0,50 g, 0,81 mmol) en THF (33 mL) se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió MeI (0,25 mL, 4,03 mmol) seguido por la adición gota a gota de 1,0 M de bis(trimetilsilil)amida de potasio en THF (0,81 mL, 0,81 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de agua y la mezcla se extrajo con éter (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de (rendimiento = 0,23 g). LCMS (FA): *m/z* = 635,1 (M+H)

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona.

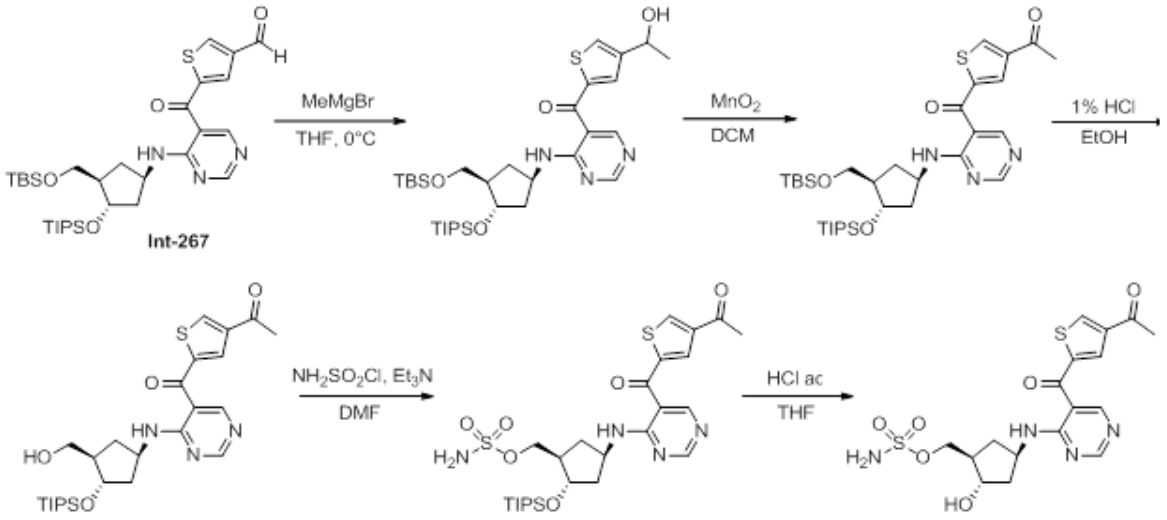
A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (0,22 g, 0,35 mmol) en EtOH (8,7 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (8,8 mL, 1,0 mmol) a temperatura ambiente. La solución se selló y se colocó en un refrigerador durante 19 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado. Al residuo se añadió agua y se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para obtener el compuesto del título en forma de (rendimiento = 0,16 g). LCMS (FA): *m/z* = 520,3 (M+H)

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(metoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(metoximetil)-2-tienil]metanona (0,16 g, 0,31 mmol) en DMF (4,2 mL) se añadió trietilamina (0,13 mL, 0,92 mmol) y clorosulfonamida (88,9 mg, 0,77 mmol) y la reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se añadió EtOH (1 mL) y THF (1 mL) seguido por adición de 3,0 M de HCl en agua (2,57 mL, 7,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se neutralizó por adición de 3N NaOH hasta pH 10 y la mezcla se dividió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo c/EtOAc (2x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para obtener el compuesto del título (rendimiento = 87 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,28 – 4,14 (m, 3H), 3,42 (s, 3H), 2,53 (dt, *J* = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,29 (tq, *J* = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,19 (ddd, *J* = 12,5, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 443,5 (M+H)

Ejemplo 157: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Acetil-2-

tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-229



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*S*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona.

Una solución de Int-267 (167 mg, 0,27 mmol) en THF (8,0 mL) se enfrió hasta -40 °C y 3,0 M de bromuro de metilmagnesio en Et_2O (0,18 mL, 0,54 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. La reacción se agitó durante 10 min a -40 °C. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl saturado y se

extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua seguido por salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 91 mg (53%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =634,4 (M+H).

Etapa 2: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(1*S* y 1*R*)-1-hidroxietil]-2-tienil}metanona (91 mg, 0,14 mmol) en DCM (20,0 mL) se añadió MnO_2 (187 mg, 2,15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 87 mg (96%) del producto crudo. LCMS (FA): *m/z* =632,4 (M+H).

Etapa 3: 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]carbonil}-3-tienil)etanona.

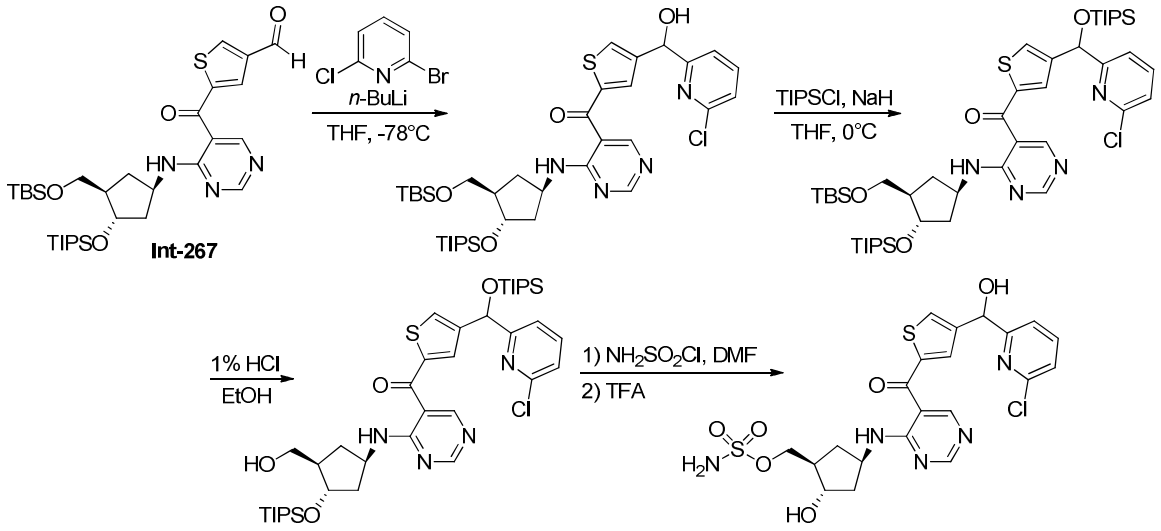
A una solución de 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (87 mg, 0,14 mmol) en EtOH (2,0 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (10 mL) y la reacción se colocó en el refrigerador durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío para dar 68 mg (95%) del producto crudo. LCMS (FA): *m/z* =519,2 (M+H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-Acetil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de 1-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-3-tienil)etanona (22 mg, 0,04 mmol) en DMF (0,19 mL) se añadió clorosulfonamida (5,79 mg, 0,05 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 hora. A la mezcla se añadió 6 M HCl (3 mL) y la reacción se agitó a

temperatura ambiente durante la noche. La mezcla resultante se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 18 mg (87%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =441,0 (M+H).

Ejemplo 158: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(*S*)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-29



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(*S*)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(*R*)-(6-cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}metanona.

Una solución de 2-bromo-6-cloropiridina (339 mg, 1,76 mmol) en THF (40,0 mL) se enfrió hasta −78 °C. 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (0,81 mL, 2,03 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa a esta solución a −78 °C y se agitó durante 3 min. La solución se enfrió hasta −100 °C en un baño de nitrógeno líquido y hexano. A la mezcla se añadió una solución de Int-267 (838 mg, 1,36 mmol) en THF (3 mL) y la

reacción se calentó hasta −78 °C y se agitó durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 40 ml de agua y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 308 mg (31%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,75 (s, 1H), 8,66 – 8,56 (m, 2H), 7,71 – 7,61 (m, 2H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 5,85 (s, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 3,60 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,54 (dd, *J* = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,42 (dt, *J* = 14,2, 7,9 Hz, 1H), 2,23 – 2,08 (m, 2H), 1,69 (tdd, *J* = 12,9, 5,9, 2,0 Hz, 1H), 1,26 – 1,19 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,87 (d, *J* = 0,8 Hz, 9H), 0,02 y 0,02 (cada s, cada 3H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{(*S*)-(6-cloropiridin-2-il)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)metanona y [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{(*R*)-(6-cloropiridin-2-il)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)metanona.

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 1 (302 mg, 0,41 mmol) en THF (20,0 mL, 246 mmol) se añadió 60 % hidruro de sodio en aceite mineral (39,6 mg, 1,65 mmol). La reacción se agitó a 60 °C durante 30 min. A la mezcla se añadió TIPSCl (239 mg, 1,24 mmol) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 2 h. La solución se vertió en 30 ml solución saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con EtOAc (30 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 25% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 301 mg (82%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 8,71 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,61 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,63 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,19 – 7,11 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,76 (h, J = 8,0 Hz, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 3,60 – 3,46 (m, 2H), 2,47 – 2,32 (m, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,41 (s, 1H), 1,03 (m, 42H), 0,85 (d, J = 4,3 Hz, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 3: (4-{(*S*)-(6-Cloropiridin-2-il)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]metanona y (4-{(*R*)-(6-Cloropiridin-2-il)[(triisopropilsilil)oxi]metil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

Una solución de la mezcla de producto de la etapa 2 (302 mg, 0,34 mmol) en 20 ml de 1% HCl en solución de EtOH se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se vertió en 40 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y luego se extrajo con DCM (30 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 162 mg (62%) de los compuestos del título.

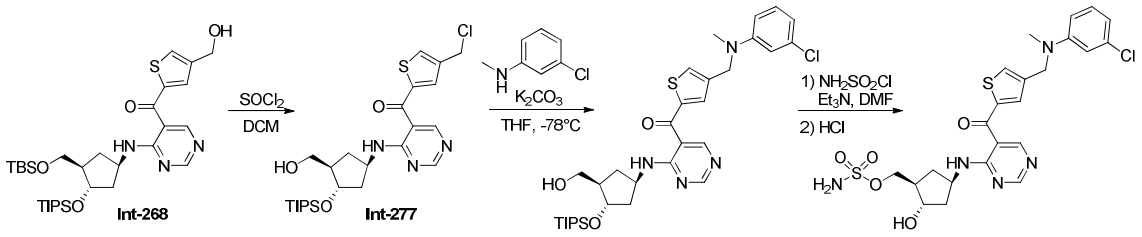
Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(6-Cloropiridin-2-il)(hidroxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 3 (220

mg, 0,28 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió clorosulfonamida (98,4 mg, 0,85 mmol) a temperatura ambiente con agitación durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 25 ml de agua y 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en una solución de TFA (16,0 mL, 208 mmol) y agua (4,0 mL, 222 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y los residuos se disolvieron en 15 ml de MeOH. 1 ml de N,N-diisopropiletilamina se añadió para neutralizar la solución. La mezcla resultante se vertió en 40 ml de agua y luego se extrajo con EtOAc (40 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 25% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar 79,5 mg (52%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H).

Ejemplo 159: [(1R,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-{[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-

il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-138



Etapa 1: [4-(Clorometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-277.

A una solución de Int-268 (3,00 g, 4,84 mmol) en DCM (136 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,35 mL, 4,84 mmol) y la reacción se dejó agitar a 0 °C durante 1 hora y luego se colocó en un refrigerador durante la noche. Después de concentrar la mezcla al vacío, el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% MeOH en DCM como eluyente) para dar 1,60 g (63%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =526,1 (M+H).

Etapa 2: (4-{[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

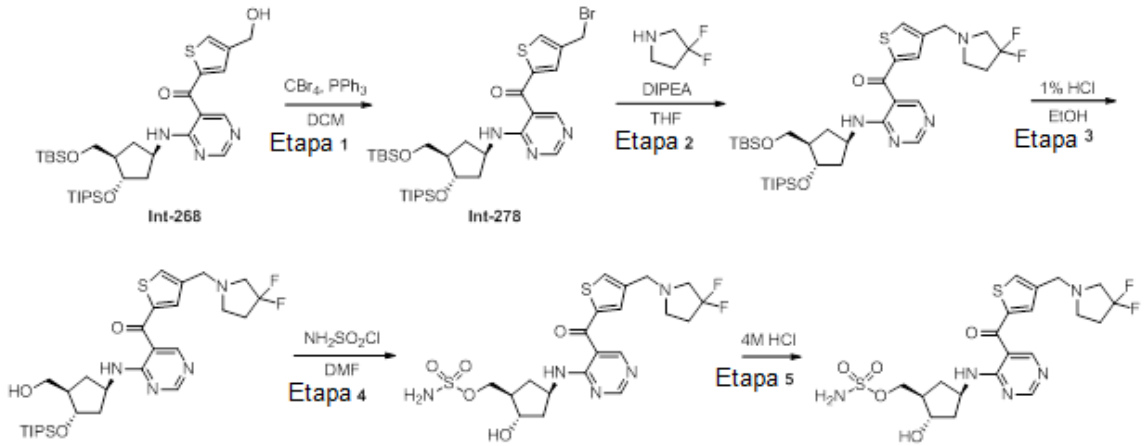
Un tubo de reacción de microondas se cargó con [4-(clorometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (0,18 g, 0,34 mmol), N-metil-m-cloroanilina (194 mg, 1,37 mmol), K_2CO_3 (474 mg, 3,43 mmol) y DMF (6,00 mL). La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 5 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con EtOAc. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,10 g (46%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =629,6 (M+H).

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4-{[(3-Clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de (4-{[(3-clorofenil)(metil)amino]metil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (0,10 g, 0,16 mmol) en DMF (1,9 mL) se añadió trietilamina (26,6 uL, 0,19 mmol) seguido por clorosulfonamida (36,7 mg, 0,32 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 6

M HCl (2 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 60 mg (68%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,65 (dd, *J* = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29 – 4,11 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =552,1 (M+H).

Ejemplo 160: [(1R,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-228



Etapa 1: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-278.

Int-268 (5,14 g, 8,29 mmol) y CBr_4 (3,02 g, 9,12 mmol) se disolvieron en DCM (50,0 mL) y luego PPh_3 (2,61 g, 9,95 mmol) se añadió a esta solución a 0 °C. La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO en (0% - 50% EtOAc/hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 4,92 g). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,83 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,67 - 7,64 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,89 - 4,74 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,30 (dt, *J* = 6,3, 3,3 Hz, 1H), 3,62 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,44 (dt, *J* = 13,5, 8,1 Hz, 1H), 2,24 - 2,09 (m, 2H), 1,71 (ddd, *J* = 12,9, 9,1, 5,9 Hz, 1H), 1,31 - 1,20 (m, 1H), 1,06 (d, *J* = 1,4 Hz, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-

[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}metanona.

A una solución de [4-(bromometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (170 mg, 0,25 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió *N*,*N*-diisopropiletilamina (1,00 mL, 5,74 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (357 mg, 2,49 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 40 h. El material se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% - 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite naranja (rendimiento = 72 mg). LCMS (FA): *m/z* = 710 (M+1)

Etapa 3: {4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-({(1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-

[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}metanona (71,6 mg, 0,10 mmol) en etanol (2,0 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (2,50 mL, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se dejó reposar a 4 °C durante 24 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó con agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (50% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo claro (rendimiento = 41 mg). LCMS (FA): *m/z* = 596,3 (M+1)

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

{4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (41 mg, 69,0 umol), DMF (2,0 mL) y clorosulfonamida (11,9 mg, 0,10 mmol) se combinaron en un recipiente de base redonda de 50 mL y se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado. La reacción se transfirió a un embudo de separación

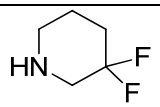
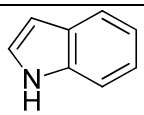
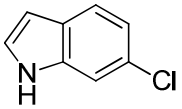
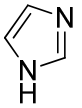
y se diluyó con EtOAc y solución acuosa al 10% de LiCl. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución al 10% de LiCl (x2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para dar el compuesto del título (rendimiento = 42 mg). LCMS (FA): *m/z* = 674,2 (M+1)

Etapa 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(3,3-Difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

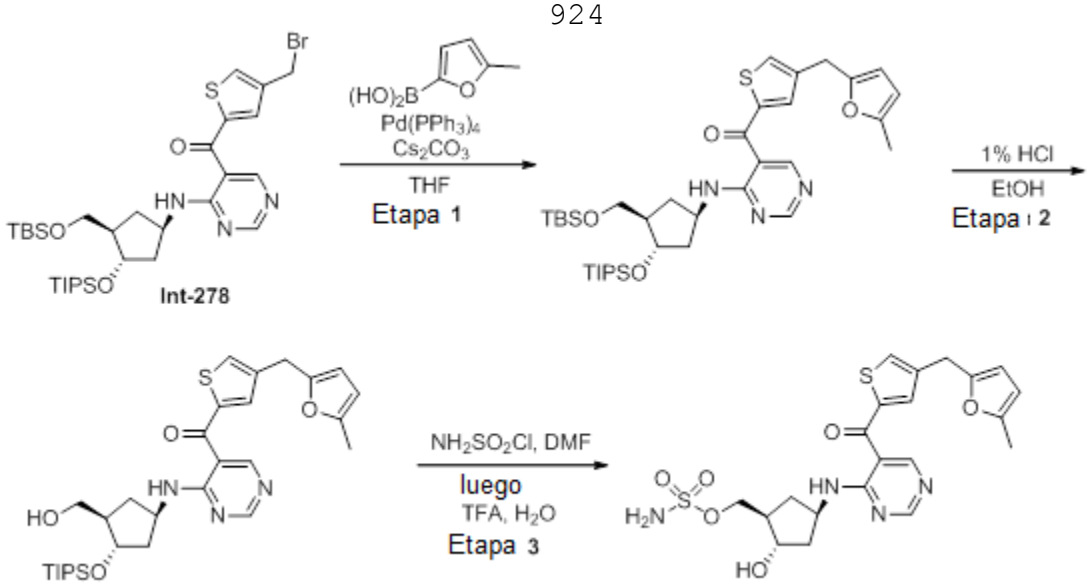
A una solución de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(3,3-difluoropirrolidin-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato (41,8 mg, 0,06 mmol) en THF (1,50 mL) se añadió 4,0 M de HCl en agua (1,00 mL, 4,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 10% MeOH/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de espuma blanca (rendimiento = 27 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H),

3,71 (s, 2H), 2,93 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 4H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 518,1 (M+1).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de la amina, base y solvente apropiados en la etapa 2. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas. El agente desililante empleado en la etapa 5 también se enumera.

Etapa 2 amine, base y solvente	Etapa 5 agente desililante	Compuesto N.°
 *N*,*N*-diisopropiletilamina THF	TBAF	I-224
 KOH, DMF	TBAF	I-114
 K_2CO_3, DMF	aq. HCl	I-83
 Cs_2CO_3, THF	aq. HCl	I-231

Ejemplo 161: [(1R,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-237



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona.

Int-278 (213 mg, 0,31 mmol) y ácido 5-metilfuran-2-borónico (59,0 mg, 0,47 mmol) se disolvieron en THF (10,0 mL) en un recipiente de base redonda, luego se añadieron Cs_2CO_3 (305 mg, 0,94 mmol) y agua (2,00 mL, 111 mmol) a la solución. A la mezcla se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (36,1 mg, 0,03 mmol) y la reacción se dejó agitar a 40 °C durante 10 h. A la reacción se añadió 20 ml de agua y luego se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por

cromatografía en columna ISCO (0% – 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 62,2 mg (29%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 5,88 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,76 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,61 – 3,45 (m, 2H), 2,40 (d, *J* = 13,0 Hz, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,12 (s, 2H), 1,74 – 1,60 (m, 1H), 1,03 (s, 21H), 0,84 (s, 9H), -0,00 (s, 6H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona.

Una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona (62,1 mg, 0,09 mmol) en 1% HCl en solución de EtOH (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se vertió en 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 55% de EtOAc en

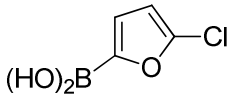
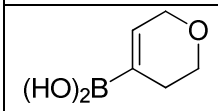
hexanos como eluyente) para dar 40,5 mg (78%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 571,3 (M+H).

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato.

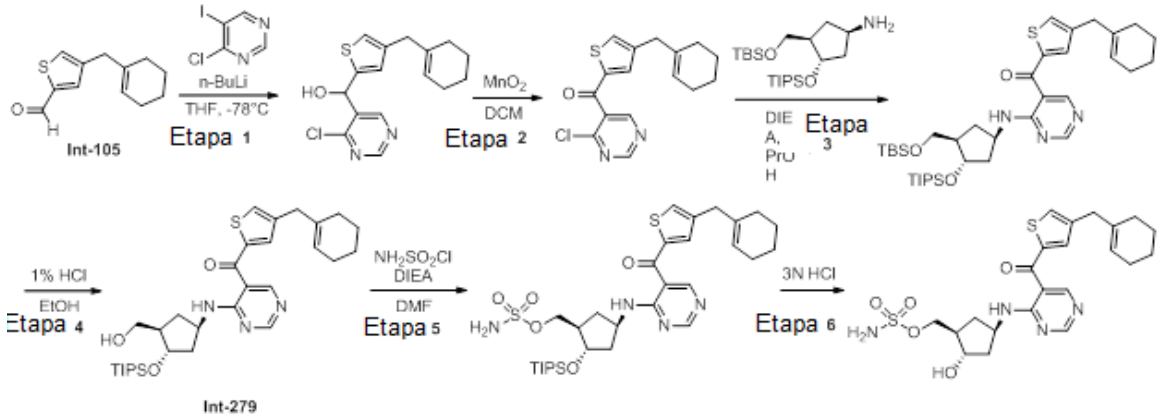
A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(5-metil-2-furil)metil]-2-tienil}metanona (40,5 mg, 0,07 mmol) en DMF (3,0 mL) se añadió clorosulfonamida (37,8 mg, 0,33 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y luego se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en una solución de TFA (14,0 mL) y agua (6,0 mL) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y MeOH (5 mL), agua (25 mL) y $NaHCO_3$ saturado (25 mL) se añadieron al residuo. La mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 15% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar 3,2 mg (9%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s,

1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,99 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,82 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 3H), 2,85 (s, 3H), 2,57 – 2,48 (m, 1H), 2,29 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 1,90 – 1,84 (m, 1H), 1,45 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 493,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir del reactivo de Grignard apropiado de la etapa 1.

Etapa 1 borónico	**Compuesto N.°**
	I-66
	I-196

Ejemplo 162: {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-140



Etapa 1: rac-(4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 usando aldehído Int-105. LCMS (FA): *m/z* = 323,1 (M+H).

Etapa 2: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 320,1 (M+H).

Etapa 3: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona.

(4-Cloropirimidin-5-il)[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona (0,15 g, 0,47 mmol) e **Int-260** (0,21 g, 0,52 mmol) se pesaron en un recipiente de base redonda de 250 mL equipado con un condensador de reflujo. A la mezcla se añadió i-PrOH (3,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,16 mL, 0,94 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h.

Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 287 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,81 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 5,49 – 5,43 (m, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 3,61 (dd, *J* = 10,0, 5,5 Hz, 2H), 3,55 (dd, *J* = 10,1, 5,8 Hz, 2H), 3,25 (s, 2H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,24 – 2,10 (m, 2H), 2,04 – 1,96 (m, 2H), 1,91 – 1,84 (m, 2H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,49 (m, 4H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,10 – 1,02 (m, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

Etapa 4: [4-(Ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-279.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]metanona (0,27 g, 0,39 mmol) en EtOH (9,8 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH

(9,80 mL, 1,18 mmol) a temperatura ambiente. La solución se selló y se colocó en un refrigerador durante la noche. Después de 19 h, la reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado. Al residuo se añadió agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título (rendimiento = 208 mg).

Etapa 5: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (0,12 g, 0,21 mmol) en DMF (3,3 mL) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,09 mL, 0,51 mmol) se añadió clorosulfonamida (91,2 mg, 0,80 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron usando $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 140 mg del

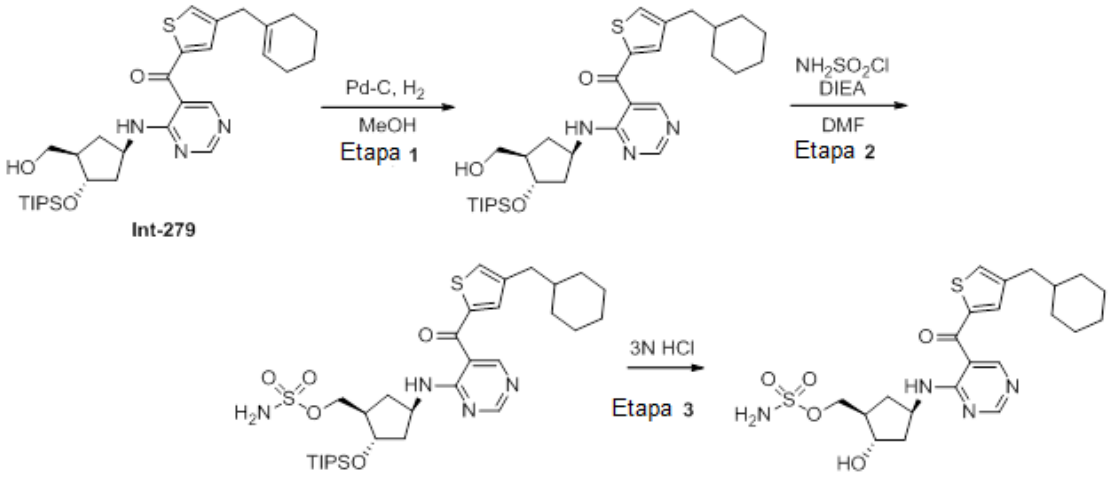
compuesto crudo del título.

Etapa 6: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(ciclohex-1-en-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato crudo (0,14 g, 0,22 mmol) en THF (6,8 mL) se añadió 3,0 M de HCl (1,2 mL, 3,6 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y luego la reacción se calentó hasta 45 °C durante 7 h y luego to 50 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se secaron, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 36 mg del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,48 – 5,42 (m, 1H), 4,97 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,26 (s, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 3H), 1,90 – 1,82 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,59 – 1,43 (m, 4H), 1,28 (dt, J = 12,6, 9,3 Hz,

1H). LCMS (FA): *m/z* = 493,4 (M+H).

Ejemplo 163: {(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(Ciclohexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-199



Etapa 1: [4-(Ciclohexilmetil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de Int-279 (80,0 mg, 0,14 mmol) en MeOH (4 mL) se añadió 20% $Pd(OH)_2$/carbono, 50% agua (30,0 mg, 0,02 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 4 días bajo una atmósfera de hidrógeno (balón). La reacción se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 60 mg del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z*

= 572,6 (M+H).

Etapa 1: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclohexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

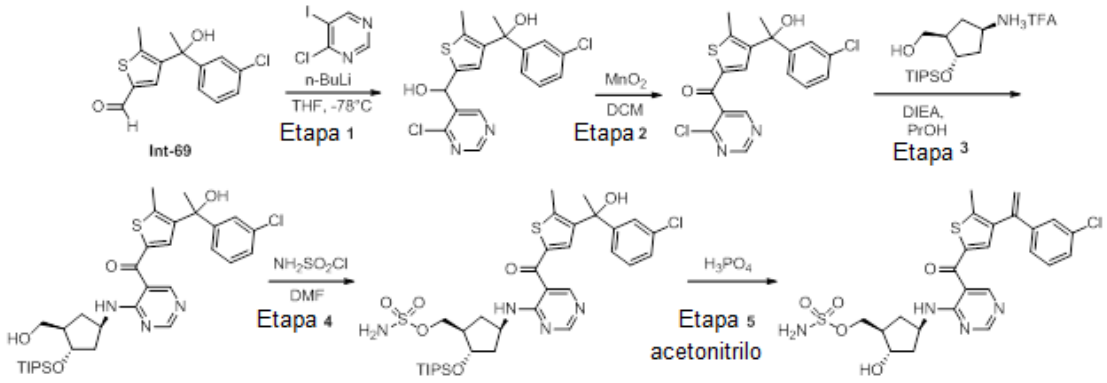
El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 162, etapa 5. LCMS (FA): *m/z* = 651,7 (M+H).

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(Ciclohexilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 162, etapa 6. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 6H), 1,35 – 1,06 (m, 5H), 0,99 – 0,82 (m, 2H). LCMS (FA): *m/z* = 495,4 (M+H).

Ejemplo 164: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[1-(3-Clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-100



Etapa 1: (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol, (1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol, (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol y (1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-2-metil-3-tienil}etanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 usando aldehído Int-69. LCMS (FA): *m/z* = 395,0 (M+H).

Etapa 2: rac-{4-[1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título mixture se preparó de una manera

análoga al Ejemplo 131, etapa 8. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 2H), 7,19 – 7,16 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). LCMS (FA): *m/z* = 392,9 (M+H).

Etapa 3: {4-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

Int-262 (259 mg, 0,67 mmol) se pesó en un recipiente de base redonda. Al recipiente de reacción se añadió TFA (3,74 mL, 48,6 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min. La mezcla se diluyó con tolueno y se concentró al vacío. El residuo se azeotropó con tolueno tres veces y el residuo luego se disolvió en *i*-PrOH (5,8 mL). A la solución se añadió una solución de {4-[1-(3-clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona (175 mg, 0,45 mmol) en *i*-PrOH (3 mL) y la reacción se agitó a 70 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 70% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 194 mg (68 %) de los compuestos del título. LCMS (FA): *m/z* = 644,6 (M+H).

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato y {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-hidroxietil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

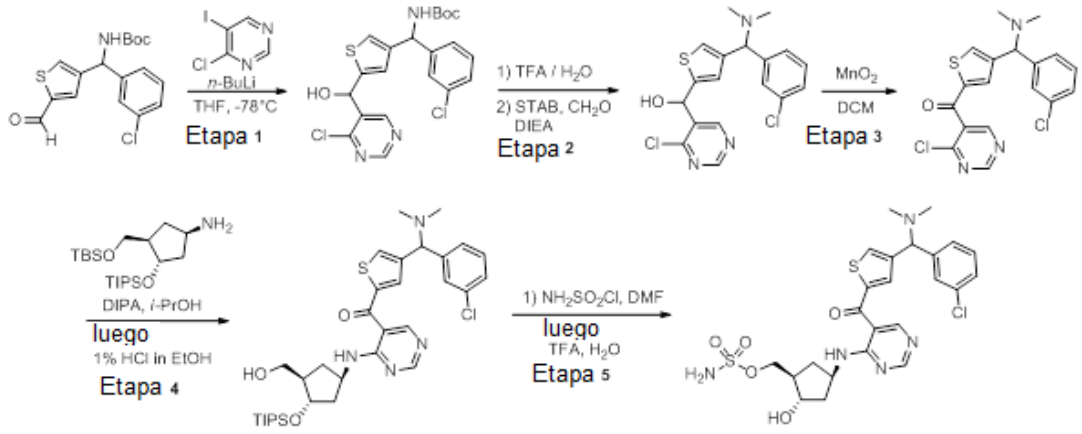
A una solución de los productos de la etapa 1 (185 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,32 mL) se añadió clorosulfonamida (60 mg, 0,5 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 200 mg (99%) de los compuestos del título crudos as a mixture. LCMS (FA): *m/z* = 723,6 (M+H).

Etapa 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[1-(3-Clorofenil)vinil]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-

hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de los productos de la etapa 2 (200 mg, 0,3 mmol) en CH_3CN (2 mL) se añadió H_3PO_4 (2 mL, 30 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de 1 M Na_2CO_3 y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 90 mg (60 %) del compuesto del título en forma de sólido amorfo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 549,1 (M+H).

Ejemplo 165: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(R)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(S)-(3-clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-153



Etapa 1: [(*S*)-(3-clorofenil){5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato *de ter-butilo*, [(*S*)-(3-clorofenil){5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato *de ter-butilo*, [(*R*)-(3-clorofenil){5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato *de ter-butilo* y [(*R*)-(3-clorofenil){5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}metil]carbamato *de ter-butilo*.

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (293 mg, 1,22 mmol) en THF (10,0 mL) se enfrió a -78 °C. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (1,14 mL, 2,85 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de [(3-clorofenil)(5-formil-3-tienil)metil]carbamato *de ter-butilo* (143 mg, 0,41 mmol) en THF (3,0 mL) a -78 °C y la mezcla resultante se agitó durante 30 min a -78 °C. La reacción se neutralizó por adición de una

solución de acético (0,23 mL, 4,06 mmol) en THF (1,0 mL) a –78 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 30 ml de agua y se extrajo con EtOAc (30 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 136 mg (72 %) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,95 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,14 – 7,10 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,96 – 5,38 (m, 2H), 5,28 – 5,14 (br s, 1H), 1,41 (s, 9H).

Etapa 2: (*S*)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(*S*)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol, (*S*)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(*R*)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol, (*R*)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(*S*)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol y (*R*)-(4-Cloropirimidin-5-il){4-[(*R*)-(dimetilamino)(fenil)metil]-2-tienil}metanol.

La mezcla de producto preparada en la etapa 1 (723 mg, 1,55 mmol) se disolvió en una solución de TFA (24,0 mL, 311 mmol) y agua (6,00 mL, 333 mmol). La mezcla se calentó a 50 °C

durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con 30 mL MeOH y 1ml de *N,N*-diisopropiletilamina se añadió para neutralizar la solución. A la solución se añadió formaldehído (1,73 mL, 23,3 mmol) seguido por triacetoxiborhidruro de sodio (2,96 g, 14,0 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de agua y luego se extrajo con DCM (50 ml x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por columna flash (20% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 163 mg (27%) del compuesto del título mixture. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,01 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,25 (m, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,11 – 5,65 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 2,14 (s, 6H).

Etapa 3: rac-{4-[(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de los productos de la etapa 2 (163 mg, 0,41 mmol) en DCM (18,0 mL) se añadió MnO_2 (539 mg, 6,20 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. A la mezcla se añadió MnO_2 (180 mg, 2,07 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró

a través de un taco de celite y la torta filtrante se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío para dar 152 mg (94%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28 – 7,17 (m, 3H), 4,25 (s, 1H), 2,16 (s, 6H).

Etapa 4: {4-[(*S*)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución del producto de la etapa 3 (203,5 mg, 0,52 mmol), **Int-260** (416,8 mg, 1,04 mmol) y *N*,*N*-diisopropiletilamina (0,36 mL, 2,08 mmol) en *i*-PrOH (20,0 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y luego 1% HCl en solución de EtOH (40 mL) se añadió al residuos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se vertió en solución 1N de NaOH (40 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y se

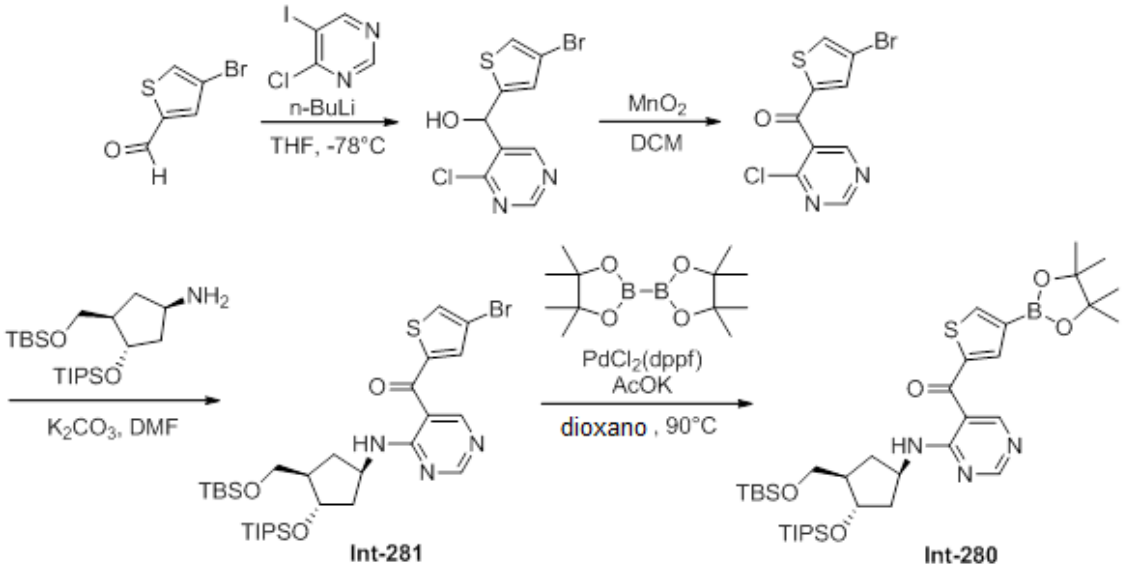
purificaron por cromatografía en columna ISCO (0% – 100% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 289 mg (87 %) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 1,4 Hz, 1H).

Etapa 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Clorofenil)(dimetilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de los productos de la etapa 4 (275 mg, 0,43 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió clorosulfonamida (147,9 mg, 1,28 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se vertió en una solución de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en una solución de TFA (16,0 mL, 208 mmol) y agua (4,0 mL). La mezcla se agitó a 50 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y MeOH (5 mL) se añadió al residuo y la solución 1N de NaOH se añadió a la mezcla para alcalinizarla hasta pH 12. Después de

concentration, el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 15% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar 168 mg (70%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,81 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 566,1 (M+H).

Ejemplo 166: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]metanona. Int-280



Etapa 1: rac-(4-Bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,99 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 7,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,93 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,37 - 2,51 (br s, 1H).

Etapa 2: (4-Bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,25 (s, 1H), 9,10 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H).

Etapa 3: (4-Bromo-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-281.

A una solución de **Int-260** (4,66 g, 11,6 mmol) en DMF (50 mL) se añadió (4-bromo-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (3,20 g, 10,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h y luego se neutralizó con

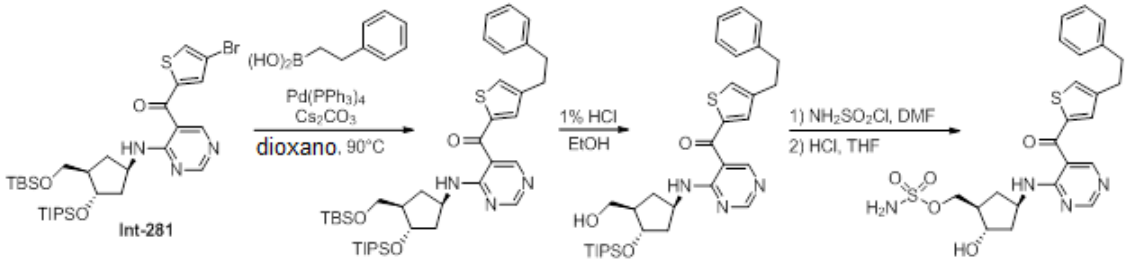
agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 6,58 g (93%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,80 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,77 – 4,69 (m, 1H), 4,28 – 4,23 (m, 1H), 3,56 – 3,49 (m, 2H), 2,31 – 2,25 (m, 1H), 2,05 – 1,99 (m, 1H), 1,96 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,76 (m, 1H), 1,24 – 1,18 (m, 1H), 1,04 – 0,97 (m, 21H), 0,83 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-tienil]metanona.

(4-Bromo-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (1,00 g, 1,50 mmol), bis(pinacolato)diboro (494 mg, 1,94 mmol) y acetato de potasio (440 mg, 4,49 mmol) se

pesaron en un vial de microondas y 1,4-dioxano (26,0 mL) se añadió al vial. Dicloruro de [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (61,5 mg, 0,07 mmol) se añadió a la mezcla y el recipiente de reacción se purgó con argón. La reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. A la mezcla se añadió dicloruro de [1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II) (110 mg), bis(pinacolato)diboro (650 mg) y acetato de potasio (530 mg) y la mezcla resultante se calentó a 100 °C durante 7 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con 40 ml de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30 % de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 400 mg (37%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =716,5 (M+H).

Ejemplo 167: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(2-feniletil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-108



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona.

Ácido fenetilborónico (118 mg, 0,79 mmol) e Int-281 (0,35 g, 0,52 mmol) se pesaron en un vial de microondas con barra de agitación. 1,4-Dioxano (12,0 mL), agua (0,80 mL, 44 mmol) y Cs_2CO_3 (597 mg, 1,83 mmol) se añadieron a la mezcla y el recipiente de reacción se purgó con argón. $Pd(PPh_3)_4$ (90,7 mg, 0,08 mmol) se añadió a la mezcla y la reacción se calentó a 140 °C en microondas durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 60 mg (16%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =695,4 (M+H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-

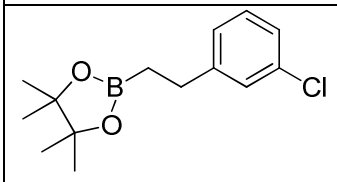
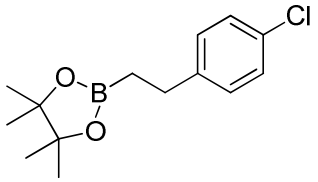
(2-feniletil)-2-tienil]metanona (60,0 mg, 0,09 mmol) en EtOH (2,0 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (12,0 mL, 1,45 mmol) y la reacción se colocó en un refrigerador durante 14 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 50 mg (100%) del compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* =581,3 (M+H)

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(2-feniletil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato.

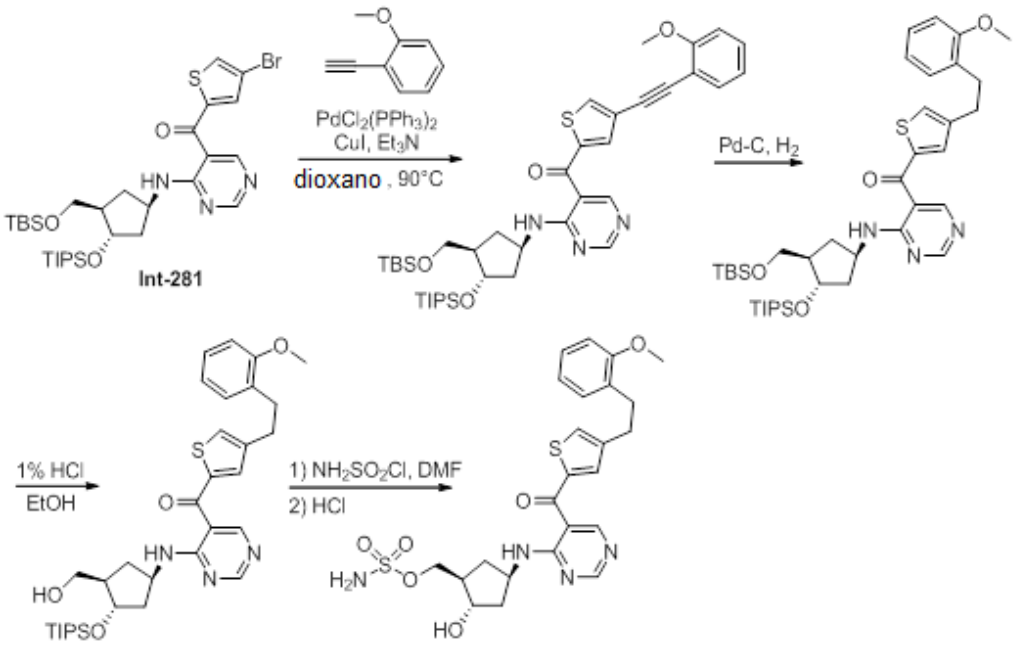
A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(2-feniletil)-2-tienil]metanona (50 mg, 0,09 mmol) en DMF (1,0 mL) se añadió trietilamina (14,4 uL, 0,10 mmol) y clorosulfonamida (19,9 mg, 0,17 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 6 M HCl (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se

purificó por HPLC preparativa para dar 23 mg (53%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 _ 8,42 (m, 2H), 7,59 (dd, *J* = 42,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 3H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 3,06 – 2,88 (m, 2H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =503,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados.

Etapa 1 reactivo	**Compuesto N.°**
	I-146
	I-178

Ejemplo 168: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-183



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(2-metoxifenil)etinil]-2-tienil}metanona.

A un recipiente de base redonda se añadió Int-281 (0,93 g, 1,4 mmol), 1-etinil-2-metoxi-benceno (202 mg, 1,53 mmol), CuI (26,5 mg, 0,139 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (97,6 mg, 0,14 mmol), trietilamina (5,00 mL, 35,9 mmol) y THF (5 mL). La reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 0,20 g

(20%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =721,3 (M+H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[(2-metoxifenil)etinil]-2-tienil}metanona (0,20 g, 0,28 mmol;) en EtOAc (20 mL) se añadió paladio sobre carbón al 10% (100 mg). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío para dar 0,18 g (90%) del compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* =725,3 (M+H).

Etapa 3: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-

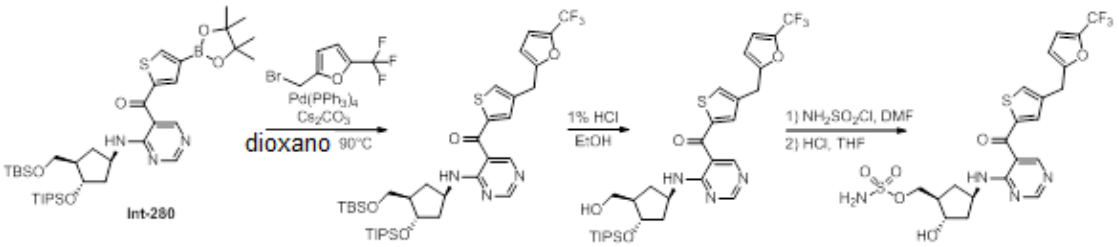
[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona (0,18 g, 0,25 mmol) en EtOH (5,8 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (29,6 mL, 3,57 mmol) y la reacción se dejó reposar en un refrigerador durante 14 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 0,15g (99%) del compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* =611,2 (M+H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]{4-[2-(2-metoxifenil)etil]-2-tienil}metanona (0,15 g, 0,24 mmol) en DMF (3,0 mL) se añadió trietilamina (41,1 uL, 0,30 mmol) y clorosulfonamida (56,8 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 6 M HCl (5 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 64 mg (49%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 2H), 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (td, *J* = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s,4 H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =533,2 (M+H).

Ejemplo 169: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato I-119



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-

{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona.

2-(Bromometil)-5-(trifluorometil)furano (54,1 mg, 0,24 mmol) e Int-280 (141 mg, 0,20 mmol) se pesaron en un vial de microondas con barra de agitación. 1,4-Dioxano (4,5 mL), agua (0,30 mL, 17 mmol) y Cs_2CO_3 (224 mg, 0,69 mmol) se añadieron y el recipiente de reacción se purgó con argón. A la mezcla se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (34,1 mg, 0,03 mmol) y la mezcla de reacción luego se calentó a 125 °C en microondas durante 30 min. La mezcla se filtró a través de un taco de Celite y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 80 mg (55%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =739,4 (M+H).

Etapa 2: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona (80 mg, 0,11 mmol) en EtOH (2,0 mL) se añadió 1% HCl en solución de

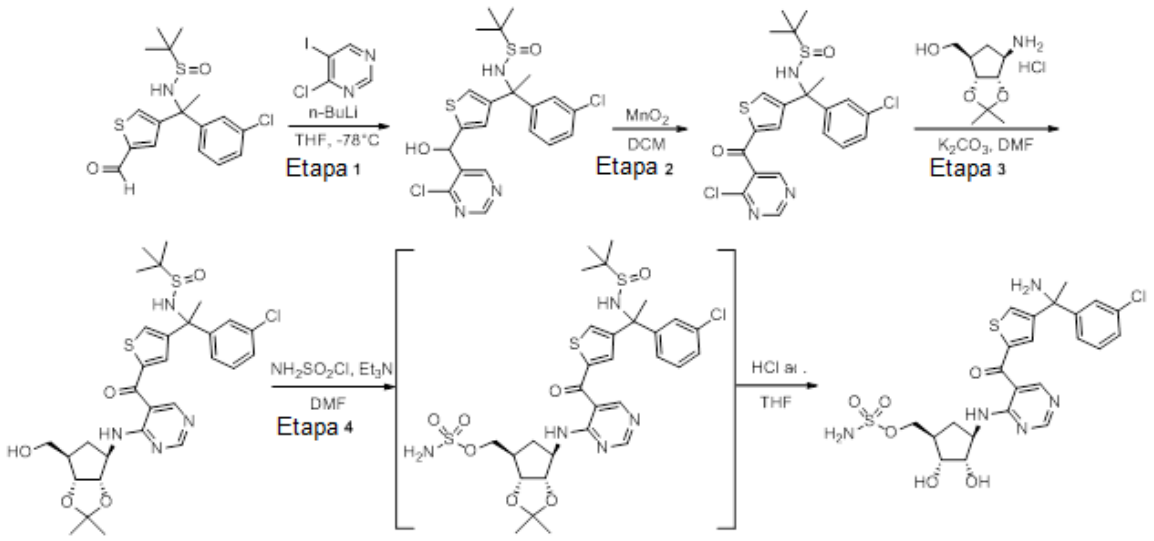
EtOH (15,0 mL, 1,81 mmol) y la reacción se colocó en un refrigerador durante 14 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 64 mg (95%) del compuesto del título crudo. LCMS (FA): *m/z* =624,3 (M+H).

Etapa 3: [(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-({5-[(4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{[5-(trifluorometil)-2-furil]metil}-2-tienil)metanona (64 mg, 0,10 mmol) en DMF (1,24 mL) se añadió trietilamina (17,2 uL, 0,12 mmol) y clorosulfonamida (23,7 mg, 0,21 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió 6 M HCl (5 mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 16 mg (28%) del

compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 3,4, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, *J* = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =547,1 (M+H).

Ejemplo 170: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-Amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-Amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato I-8



Etapa 1: *N*-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida, *N*-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida, *N*-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y *N*-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7. LCMS (FA): *m/z* = 482,5 (M-H)

Etapa 2: rac-*N*-[1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 482,3 (M+H)

Etapa 3: *N*-[(1*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y *N*-[(1*R*)-1-(3-Clorofenil)-1-{5-[(4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-

dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}etil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

A una solución de los productos de la etapa 2 (0,30 g, 0,62 mmol) y clorhidrato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (167 mg, 0,75 mmol) (para la síntesis de este material de partida, ver: Clayborne, C.F. et al. Publicación de solicitud PCT WO2008/019124) en DMF (9,4 mL) se añadió carbonato de potasio (258 mg, 1,87 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se neutralizó por adición de agua. Un sólido precipitó y se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido residual se secó a alto vacío y se obtuvieron 315 mg de los compuestos del título. LCMS (FA): *m/z* = 633,7 (M+H)

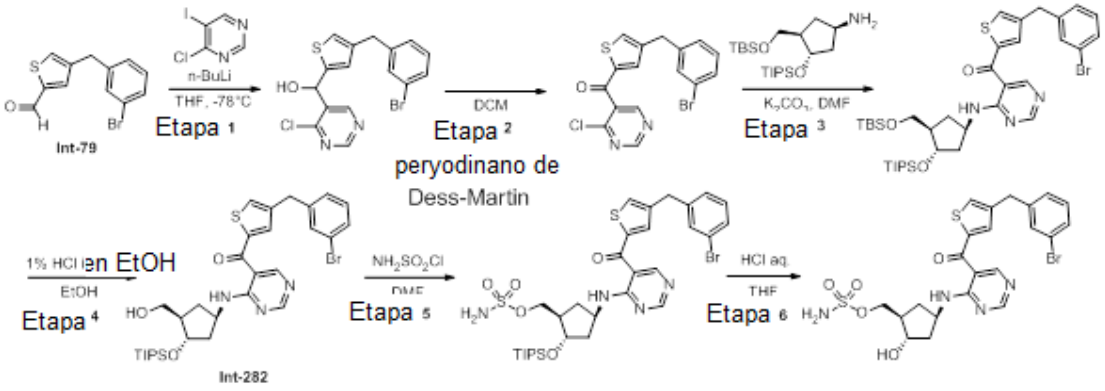
Etapa 4: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-Amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-Amino-1-(3-clorofenil)etil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Una solución de la mezcla de producto de la etapa 3 (0,30 g, 0,47 mmol) en DMF (4,0 mL) y THF (4,0 mL) se enfrió hasta −78 °C, a lo cual se añadió trietilamina (1,65 mL, 11,9 mmol) seguido por clorosulfonamida (1,26 g, 10,9 mmol) y la reacción se agitó a −78 °C durante 80 min. La reacción se neutralizó por adición de EtOH (15 mL) y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente. A la mezcla se añadió 3,0 M de HCl en agua (7,85 mL, 23,6 mmol) se añadió y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. La reacción se neutralizó por adición de 3M NaOH hasta pH 10. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de DCM / MeOH para obtener los compuestos del título en forma de un sólido blanco (rendimiento = 220 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 4,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,78 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 568,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados.

Material de partida	**Compuesto N.°**
Int-158	I-27b
Int-160	I-27a
Int-92	I-202

Ejemplo 171: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-59



Etapa 1: rac-[4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

Los compuestos del título se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 134, etapa 1 comenzando con Int-79. LCMS (FA): *m/z* = 396,9 (M+1).

Etapa 2: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

Los compuestos del título se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 134, etapa 2. LCMS (FA): *m/z* = 394,9 (M+1).

Etapa 3: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-(3-bromobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (245 mg, 0,62 mmol) en DMF (10 mL) se añadió **Int-260** (375 mg, 0,93 mmol) seguido por K_2CO_3 (215 mg, 1,56 mmol) y la reacción se agitó durante 13 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (15% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 445mg (94%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 – 8,56 (m, 2H), 7,42 – 7,30 (m, 4H), 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,61 (dd, *J* = 10,1, 5,4 Hz, 1H), 3,55 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 2,49 – 2,36 (m, 1H), 2,24 – 2,08 (m, 2H), 1,77 – 1,66 (m, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 1H), 1,06 (s, 21H), 0,88 (s, 9H), 0,03 (s, 6H).

Etapa 4: [4-(3-Bromobencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-282.

A una solución de [4-(3-bromobencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (150 mg, 0,20 mmol) en EtOH (8,0 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (2,0 mL, 0,24 mmol) y la mezcla se agitó durante 8 h a temperatura ambiente. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% – 40% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 113mg (89%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,43 – 7,29 (m, 4H), 7,18 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,31 (q, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,74 – 3,63 (m, 2H), 2,49 (dt, *J* = 13,3, 8,2 Hz, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 1,84 (dt, *J* = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 1,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 2H), 1,06 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 646,1 (M+H).

Etapa 5: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [4-(3-bromobencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (110 mg, 0,17 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió clorosulfonamida (39,4 mg, 0,34 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se enfrió hasta a 0 °C y se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado

(50 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (1% – 5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 101mg (78%) del compuesto del título en forma de un aceite viscoso amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,79 (s, 1H), 8,72 – 8,59 (m, 2H), 7,45 – 7,30 (m, 4H), 7,19 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,34 (q, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27 (d, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,43 – 2,30 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,1, 6,4 Hz, 1H), 1,46 (dt, *J* = 13,2, 6,6 Hz, 1H), 1,05 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 725,1 (M+H)

Etapa 6 {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-bromobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato (95,0 mg, 0,13 mmol) en THF (2,0 mL) se añadió 4,0 M de HCl (2,00 mL, 8,00 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 hora. La reacción se neutralizó por adición de

$NaHCO_3$ saturado (60 mL) y se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 66mg (87%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,48 – 7,35 (m, 3H), 7,35 – 7,20 (m, 2H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 4H), 2,31 (dt, *J* = 13,6, 7,5 Hz, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 569,1 (M+H).

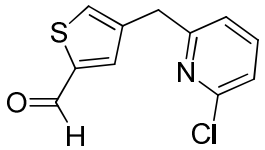
Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

Etapa 2: Oxidante era A: MnO_2, B: Peryodinano de Dess-Martin

Etapa 3: Base/solvente eran A: K_2CO_3/DMF, B: *N,N*-diisopropiletilamina /i-PrOH

Etapa 5: La reacción se corrió A: sin trietilamina, B: con trietilamina

Etapa 6: Agente desililante /solvente eran A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/agua, D: H_3PO_4/CH_3CN

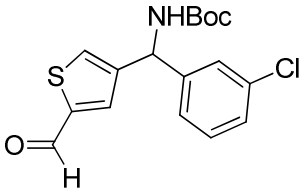
Material de partida	**Condición de reacción**	**Compuesto N.°**
Int-90	**Etapa 2: A** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-19
	**Etapa 2: A** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-71

Int-104	**Etapa 2: A** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-53
Int-109	**Etapa 2: A** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-46
Int-78	**Etapa 2: B** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-43
Int-114	**Etapa 2: B** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: D**	I-62
Int-234	**Etapa 2: B** **Etapa 3: A** **Etapa 5: A** **Etapa 6: D**	I-335
Int-59	**Etapa 2: B** **Etapa 3: A** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-82

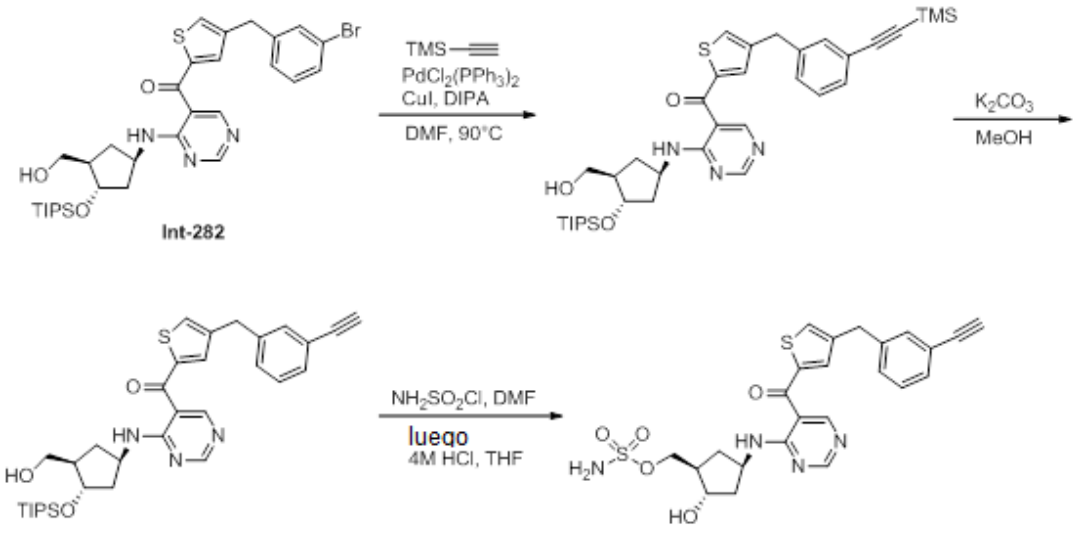
Int-98	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-88
Int-99	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-97
Int-100	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-165
Int-101	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-157
Int-105	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-140
Int-106	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-118

Int-107	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B Etapa 6: A**	I-107
Int-108	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-112
Int-113	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-179
Int-117	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-135
Int-67	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-96
Int-97	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-77

Int-81	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: B**	I-106
Int-82	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: B**	I-117
Int-69	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: B**	I-5
Int-84	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: C**	I-51
Int-88	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: C**	I-17
Int-91	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: C**	I-4

	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: C**	I-36
Int-161	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: C**	I-47
Int-60	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: A**	I-72
Int-61	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: A** **Etapa 6: A**	I-33
Int-64	**Etapa 2: A** **Etapa 3: B** **Etapa 5: B** **Etapa 6: A**	I-57

Ejemplo 172: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Etinilbencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato. I-70



Etapa 1: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(Hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{3-[(trimetilsilil)etinil]bencil}-2-tienil)metanona.

Un tubo de reacción de microondas se cargó con $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (10,3 mg, 0,015 mmol), CuI (2,81 mg, 0,015 mmol) y PPh_3 (15,5 mg, 0,06 mmol). A la mezcla se añadió una solución de Int-282 (190 mg, 0,29 mmol) en DMF (1,0 mL) seguido por N,N-diisopropilamina (1,00 mL, 7,14 mmol) y el recipiente de reacción se selló con tapa bajo argón. A la mezcla se añadió (trimetilsilil)acetileno (62,5 uL, 0,44 mmol) por medio de

una jeringa y la reacción se calentó a 90 °C durante 1 hora. La reacción se transfirió a un embudo de separación con EtOAc (60 mL). La solución se lavó con 0,5N HCl seguido por salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 162mg (79%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. LCMS (FA): *m/z* = 662,4 (M+H).

Etapa 2: [4-(3-Etinilbencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il](4-{3-[(trimetilsilil)etinil]bencil}-2-tienil)metanona (155 mg, 0,23 mmol) en MeOH (2,0 mL) se añadió K_2CO_3 (64,7 mg, 0,47 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (50 mL). La mezcla se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se

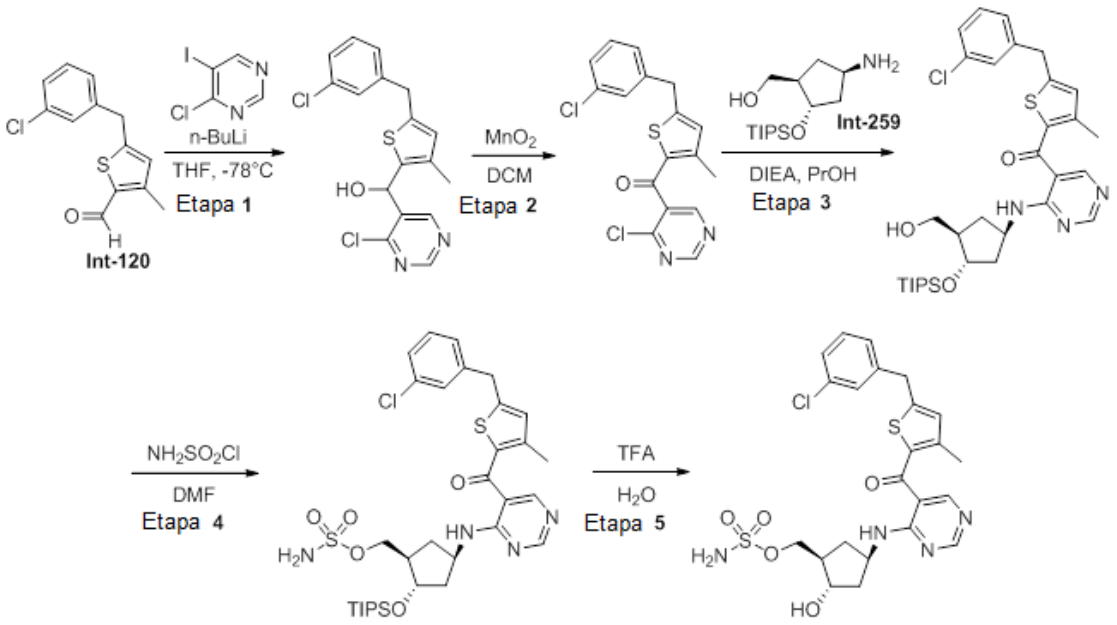
concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en DCM como eluyente) para dar 91mg (80%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,78 (s, 1H), 8,71 – 8,59 (m, 2H), 7,43 – 7,27 (m, 5H), 7,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 3,97 (s, 2H), 3,76 – 3,63 (m, 2H), 3,06 (s, 1H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,25 – 2,12 (m, 2H), 1,84 (dt, *J* = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,69 (t, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,36 – 1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 21H). LCMS (FA): *m/z* = 590,3 (M+H)

Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3-Etinilbencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [4-(3-etinilbencil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (90,0 mg, 0,15 mmol) en DMF (2,0 mL) se añadió clorosulfonamida (35,2 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 15 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al

vacío. El residuo se secó a alto vacío durante a rato. El residuo se diluyó con THF (2,0 mL) y 4,0 M de HCl en agua (2,00 mL, 8,00 mmol) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a 40 °C. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (50 mL) y se extrajo con EtOAc (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 68mg (87%) del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 11,9 Hz, 3H), 7,32 (s, 3H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,89 (m, 3H), 3,29 (s, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 513,2 (M+H).

Ejemplo 173: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-233



Etapa 1: rac-[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

A una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (1,06 g, 4,39 mmol) en THF (60,0 mL) se añadió 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (3,92 mL, 9,81 mmol) a -78 °C bajo atmósfera de argón y la mezcla se agitó durante 15 min. A la mezcla se añadió Int-120 (1,00 g, 3,99 mmol) como una solución en THF (10,0 mL, 123 mmol) a -78 °C y la reacción se dejó agitar a -78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de una solución de AcOH (0,60 g, 9,97 mmol) en THF (15 mL) y la solución se calentó hasta temperatura ambiente. Se añadió agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO4, se filtraron y

se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,14g (78 %) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 366,9 (M+H).

Etapa 2: [5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

A una solución de [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol (243 mg, 0,67 mmol) en DCM (30 mL) se añadió MnO_2 (578 mg, 6,65 mmol) y la mezcla se agitó durante 19 h a temperatura ambiente. La reacción se filtró a través de un taco de celite y el sólido residual se lavó con DCM varias veces. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0-50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 182 mg (75 %) del compuesto del título en forma de sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,13 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,19 – 7,13 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,14 (s, 2H), 2,51 (s, 3H).

Etapa 3: [5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-

il]metanona.

A una solución de {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol (**Int-259**, 46 mg, 0,16 mmol) en i-PrOH (8,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,95 mmol) seguido por [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (71,5 mg, 0,20 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 36,1 mg (37 %) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 614,3 (M+H).

Etapa 4: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de [5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil][4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (51,1 mg, 0,08 mmol) en THF (8,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (58 uL, 0,33 mmol) seguido por clorosulfonamida (19,2 mg, 0,17 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y el

residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (10% – 60% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 38,7 mg (67 %) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 693,3 (M+H).

Etapa 5: {(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-clorobencil)-3-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metil sulfamato (48,1 mg, 0,07 mmol) se disolvió en una solución de TFA (7,20 mL, 93,4 mmol) y agua (0,80 mL, 44 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con MeOH (5 mL) y trietilamina (0,5 mL). Después de la concentración de la mezcla al vacío, el residuo se diluyó con EtOAc (20 mL) y la mezcla se lavó con agua (x2). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% MeOH en DCM como eluyente) para dar 28,3 mg (76 %) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,75 – 5,58 (br s, 2H),

4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,73 – 2,24 (m, 6H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 537,1 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

Etapa 3: Base/solvente eran A: *N,N*-diisopropiletilamina /i-PrOH, B: K_2CO_3/DMF, C: trietilamina,/DMF

Etapa 4: La reacción se corrió A: sin trietilamina, B: con trietilamina

Etapa 5: Agente desililante /solvente eran A: HCl/THF, B: TBAF/THF, C: TFA/agua, D: H_3PO_4/CH_3CN, E: TAS-F/DMF

Material de partida	Condición de reacción	Compuesto N.°
Int-95	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-44
Int-96	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-35
Int-95	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-7
Int-74	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-13
Int-137	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-22
Int-138	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-25
Int-139	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-18

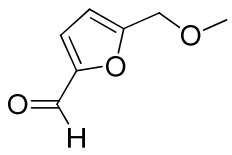
Int-157	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-6
Int-140	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-151
Int-118	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-11
Int-70	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-54
Int-75	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-21
Int-129	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-174
Int-126	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-195
Int-131	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: C**	I-2

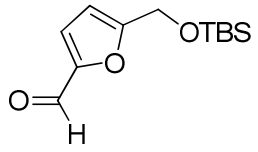
Int-133	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-103
Int-111	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-110
Int-112	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-41
Int-145	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-154
Int-134	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-90
Int-57	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-127
Int-58	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-93
Int-66	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-139

Int-266	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-230
Int-136	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-15
Int-158	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-12
Int-86	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-52
Int-87	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-111
Int-124	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-45
Int-80	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-60
Int-83	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-89

Int-102	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-123
Int-121	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-38
Int-123	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-227
Int-128	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-172
Int-144	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-209
Int-154	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-238
Int-155	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-166
Int-235	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-349

Int-147	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-32
Int-146	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-121
Int-125	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-67
Int-156	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-116
Int-150	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-20a
Int-152	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-20b
Int-92	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: E**	I-235
Int-93	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: E**	I-152

Int-119	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: E**	I-50
Int-54	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-220
Int-169	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-34
Int-56	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-30
Int-55	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-42
Int-53	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-58
Int-62	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-79
	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-212

	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-206
Int-220	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	Int-283
Int-166	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5:**	I-254
Int-203	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-333
Int-202	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-332
Int-164	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-256
Int-190	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-285
Int-222	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-280

Int-167	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-296
Int-168	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-309
Int-169	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-275
Int-193	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-269
Int-230	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-281
Int-232	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-291
Int-221	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-270
Int-234	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-335

Int-170	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-301
Int-171	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-261
Int-194	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-287
Int-173	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-305
Int-186	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-266
Int-195	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-293
Int-236	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: E**	I-298
Int-178	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-341

Int-233	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-339
Int-172	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-257
Int-237	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-317
Int-174	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-314
Int-187	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-286
Int-244	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-316
Int-175	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-320
Int-196	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-331

Int-183	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-294
Int-225	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-277
Int-197	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-310
Int-180	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-303
Int-176	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-282
Int-201	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-323
Int-188	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: B**	I-276
Int-198	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-289

Int-226	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-329
Int-177	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-337
Int-191	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-268
Int-178	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-258
Int-189	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-297
Int-199	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-288
Int-185	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-260
Int-179	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-315

Int-228	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-347
Int-229	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-346
Int-245	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-344
Int-215	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Etapa 5: E**	I-304
Int-251	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-175
Int-253	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-189
Int-254	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-143
Int-255	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-145

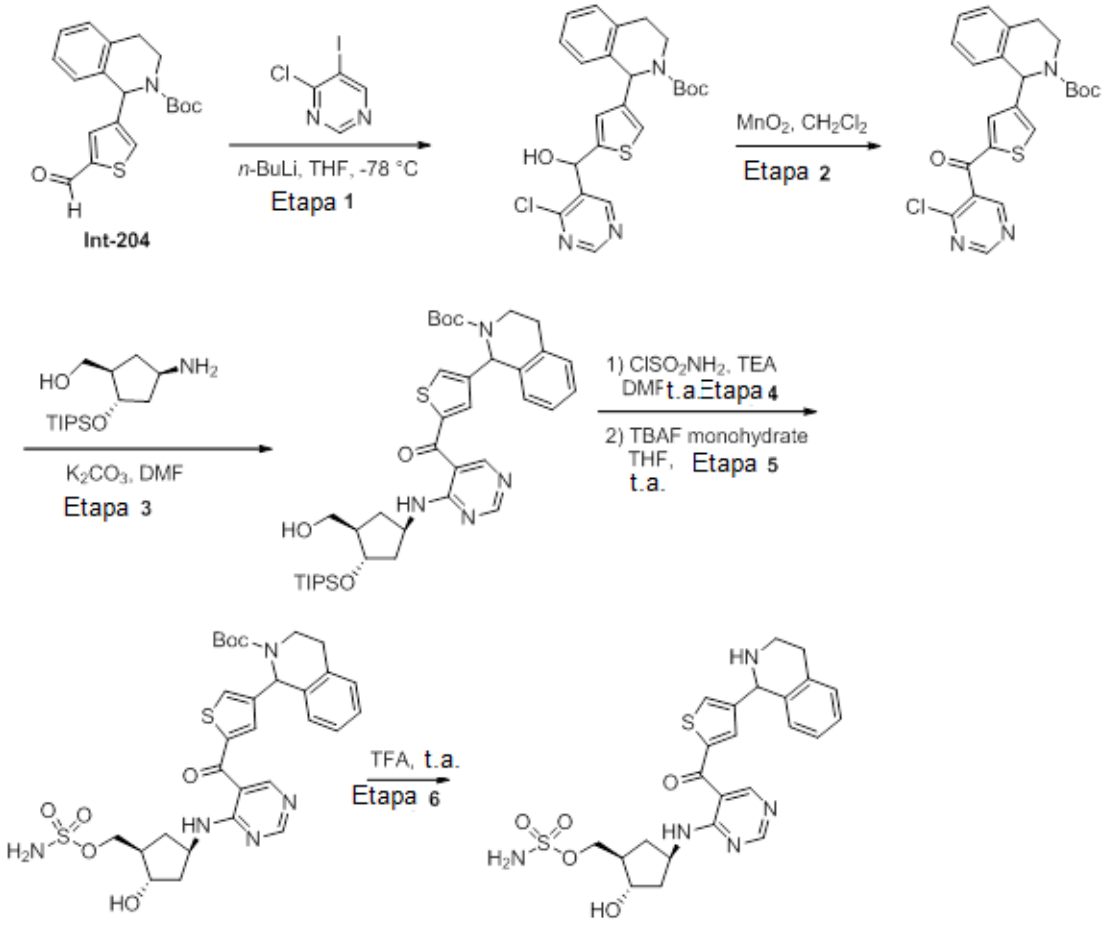
Int-256	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-137
Int-257	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-181
Int-258	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: D**	I-203
Int-192	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: C**	I-342
Int-223	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-324
Int-227	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-313
Int-239	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-318
Int-240	**Etapa 3: A** **Etapa 4: A** **Etapa 5: B**	I-321

Int-250	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A:**	I-355
Int-246	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-351
Int-248	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-353
Int-184	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-290a**
Int-184	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Etapa 5: A**	I-290b**
Int-238	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-300a
Int-238	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Etapa 5: A**	I-300b

** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 por

cromatografía flash en columna de gel de sílice de una manera análoga al Ejemplo 133, etapa 6.

Ejemplo 174: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-283



Etapa 1: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 a partir de **Int-204**. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,05 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,26 – 7,17 (m, 3H), 7,12 (s, 1H), 7,02 (s, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,40 – 6,10 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 2,97 (s, 1H), 2,89 – 2,69 (m, 2H), 1,50 (s, 9H).

Etapa 2: 1-{5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ 9,13 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 3H), 7,11 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa 3: (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-

3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo y (1R)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 9. LCMS (FA): m/z = 708,1 (M+H)

Etapa 4: (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo y (1R)-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(sulfamoiloximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

Los compuestos del título se prepararon de una manera análoga al Ejemplo 134, etapa 4. LCMS (FA): m/z = 787,1 (M+H)

Etapa 5: (1S)-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo y (1R)-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-

(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de la mezcla de producto de la Etapa 4 (391,57 mg, 0,49812 mmol) en THF (7,73 mL) se añadió una solución de TBAF hidrato (278,4 mg, 0,9962 mmol) en THF (7,73 mL, 95,3 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 3h. La reacción se neutralizó por adición de agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO (eluyendo con 0 a 90% de EtOAc en Hexano) para dar 245 mg de la mezcla de compuestos del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro LCMS (FA): m/z = 630,9 (M+H)

Etapa 6: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(1R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(1S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato

A un recipiente que contiene te producto mixture de la etapa 5 (245,0 mg, 0,3890 mmol) se añadió TFA (3,08 mL, 39,9 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla se concentró al vacío y una pequeña cantidad de $NaHCO_3$ saturado se añadió al residuo. La mezcla resultante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO [eluyendo con 50% DCM en solución mixta de (2% NH4OH: 5% MeOH: 43% CH_3CN en 50% DCM) durante 3 min, luego gradiente una solución mixta al 100% (2% NH4OH: 5% MeOH: 43% CH_3CN en 50% DCM)] para proporcionar 196 mg de la mezcla de compuestos del título en forma de un sólido amorfo amarillo claro. ^1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 530,4.

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

Etapa 3: Base/solvente eran A: *N*,*N*-diisopropiletilamina /i-PrOH, B: K_2CO_3/DMF, C: trietilamina/DMF

Etapa 4: La reacción se corrió A: sin trietilamina, B: con trietilamina.

Las condiciones finales de desprotección eran A: análogas a las etapas 5 y 6 anteriores, B: análoga al etapa 5, C: análoga al etapa 5, usando TFA/agua como el agente de desprotección y solvente, D: análoga al etapa 5, usando H_3PO_4/CH_3CN como el agente de desprotección y solvente E: análoga al etapa 5, usando HCl/MeOH como el agente de desprotección y solvente. Cuando se emplearon las condiciones B, C, D o E, no se realizó la etapa 6.

Material de partida	**Condiciones de reacción para la Etapa 3, 4 y desprotección final (Desprot.)**	**Compuesto N.°**
Int-205	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	**Int-284**
Int-235	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-349
Int-212	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: A**	I-274

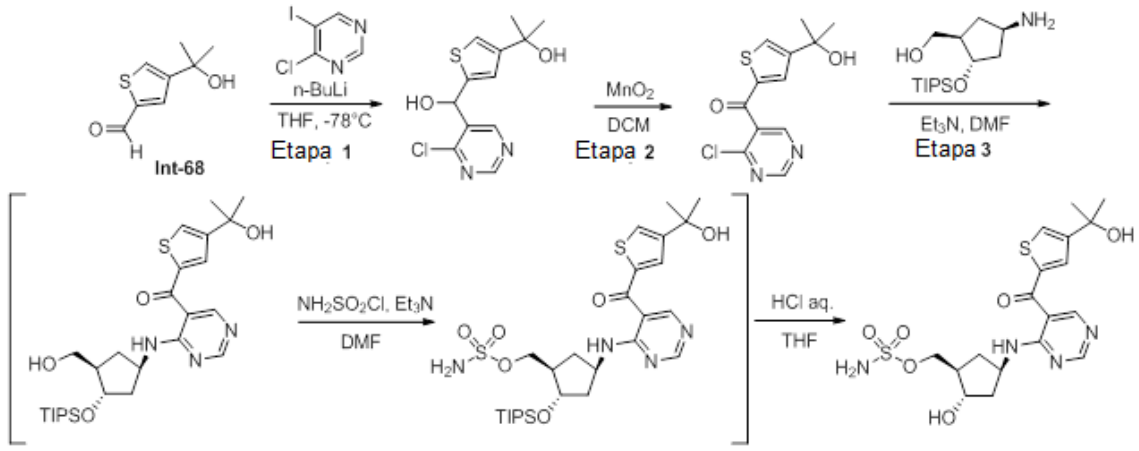
Int-213	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Desprot: A**	I-279
Int-216	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-322
Int-206	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-263a**
Int-206	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-263b**
Int-241	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-307
Int-211	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Desprot: A**	I-319
Int-207	**Etapa 3: B** **Etapa 4: B** **Desprot: A**	I-299
Int-217	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: A**	I-262

Int-208	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: A**	I-255a**
Int-208	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: A**	I-255b**
Int-219	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: B**	I-284a**
Int-219	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: B**	I-284b**
Int-243	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: A**	I-253
Int-242	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-311a**
Int-242	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	I-311b**
Int-209	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Desprot: E**	Int-285

Int-210	**Etapa 3: A** **Etapa 4: B** **Desprot: A**	I-251
Int-212	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: B**	I-334
Int-208	**Etapa 3: C** **Etapa 4: A** **Desprot: B**	I-336
Int-214	**Etapa 3: B** **Etapa 4: A** **Desprot: B**	I-265

** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 en cromatografía flash en gel de sílice de una manera análoga al Ejemplo 133, etapa 6.

Ejemplo 175: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-240



Etapa 1: rac-2-{5-[(4-Cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}propan-2-ol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 a partir de Int-68. LCMS (FA): *m/z* = 285,3 (M+H).

Etapa 2: (4-Cloropirimidin-5-il)[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 283,3 (M+H).

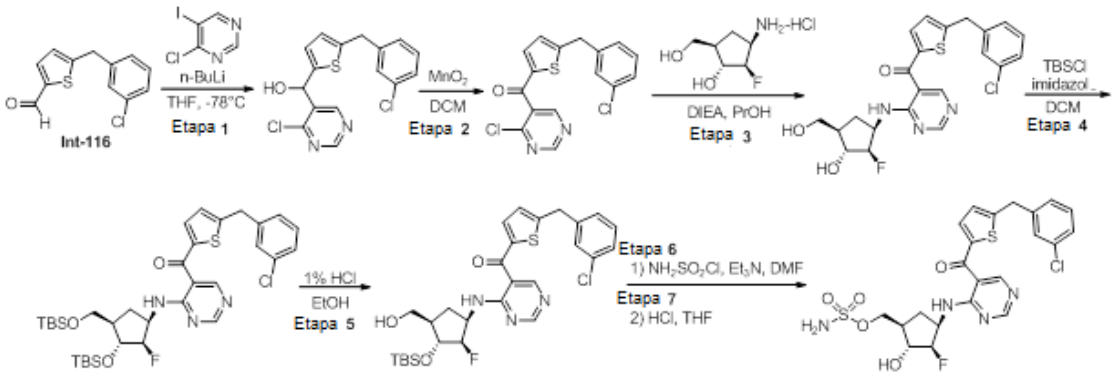
Etapa 3: {(1*R*,2*S*,4*R*)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(2-hidroxipropan-2-il)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato.

A un recipiente de base redonda se añadió **Int–259** (115 mg, 0,40 mmol), (4–cloropirimidin–5–il)[4–(2–hidroxipropan–2–il)–2–tienil]metanona (94 mg, 0,33 mmol), DMF (5,0 mL) y trietilamina (92,7 uL, 0,67 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. A la mezcla se añadió clorosulfonamida (57,6 mg, 0,50 mmol) y la reacción se agitó 2 h a temperatura ambiente. A la mezcla luego se añadió 3 M HCl (2mL) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 89 mg (59%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 3H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,57 (s, 6H), 1,47 – 1,35 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* =457,3 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados.

Material de partida	Compuesto N.°
Int-132	I-136
Int-126	I-142

Ejemplo 176: {(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-205



Etapa 1: rac-[5-(3-Clorobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 comenzando con aldehído Int-116. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,99 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,38 – 7,25 (m, 3H), 7,22 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,76 (q, J = 3,6 Hz, 2H), 6,64 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 6,06 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H).

Etapa 2: [5-(3-Clorobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al example Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 349,2 (M+H).

Etapa 3: [5-(3-Clorobencil)-2-tienil](4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona

A una solución de clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-fluoro-5-(hidroximetil)ciclopentanol (146 mg, 0,79 mmol) (para la síntesis ver: Biggadike, K. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *3*, 549-554; Bortwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 179-186.) en *i*-PrOH (7,9 mL) se añadió [5-(3-clorobencil)-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (183 mg, 0,52 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (203 mg, 1,57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 19 h, luego se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 195 mg (81%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. LCMS (FA): *m/z* = 462,1 (M+H).

Etapa 4: (4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorociclopentil]amino}pirimidin-5-il)[5-(3-clorobencil)-2-tienil]metanona

A una solución de [5-(3-clorobencil)-2-tienil](4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (195 mg, 0,42 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió TBSCl (191 mg, 1,27 mmol) y 1H-imidazol (114 mg, 1,67 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h, luego se neutralizó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con LiCl acuoso al 10%, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 190 mg (65%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,39 - 8,34 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,35 - 7,32 (m, 1H), 7,32 - 7,20 (m, 3H), 7,02 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 4,82 - 4,79 (m, 1H), 4,68 - 4,63 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,10 - 4,01 (m, 1H), 3,53 - 3,48 (m, 2H), 2,17 - 2,08 (m, 1H), 1,40 - 1,29 (m, 1H), 0,79 (s, 9H), 0,76 (s, 9H), -0,00

(s, 6H), −0,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 6H). LCMS (FA): *m/z* = 690,5 (M+H).

Etapa 5: (4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-{[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}-2-fluoro-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)[5-(3-clorobencil)-2-tienil]metanona.

A una solución enfriada a 0 °C de (4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-2-fluorociclopentil]amino}pirimidin-5-il)[5-(3-clorobencil)-2-tienil]metanona (0,19 g, 0,28 mmol) en EtOH (13,0 mL) se añadió 1% HCl en EtOH (11,4 mL, 1,38 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un refrigerador durante 24 h, luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 78 mg (49%) del compuesto del título en forma de un aceite claro. LCMS (FA): *m/z* = 576,2 (M+H).

Etapa 4: {(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-[(5-{[5-(3-Clorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-3-fluoro-2-

hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A una solución de (4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-3-{[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}-2-fluoro-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)[5-(3-clorobencil)-2-tienil]metanona (78 mg, 0,14 mmol) en DMF (2,1 mL) se añadió clorosulfonamida (47 mg, 0,41 mmol) y trietilamina (94,5 uL, 0,68 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min, seguido por la adición de una solución 3,0 M de HCl (1,71 mL, 5,14 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 20 mg (27%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45 – 7,42 (m, 1H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 5,60 – 5,48 (m, 1H), 4,79 – 4,67 (m, 1H), 4,29 (s, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 2H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 2,47 – 2,42 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 2H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 541,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. Las siguientes condiciones alternativas se emplearon en las etapas de reacción descritas.

Etapa 6: La reacción se corrió A: con trietilamina, B: sin trietilamina

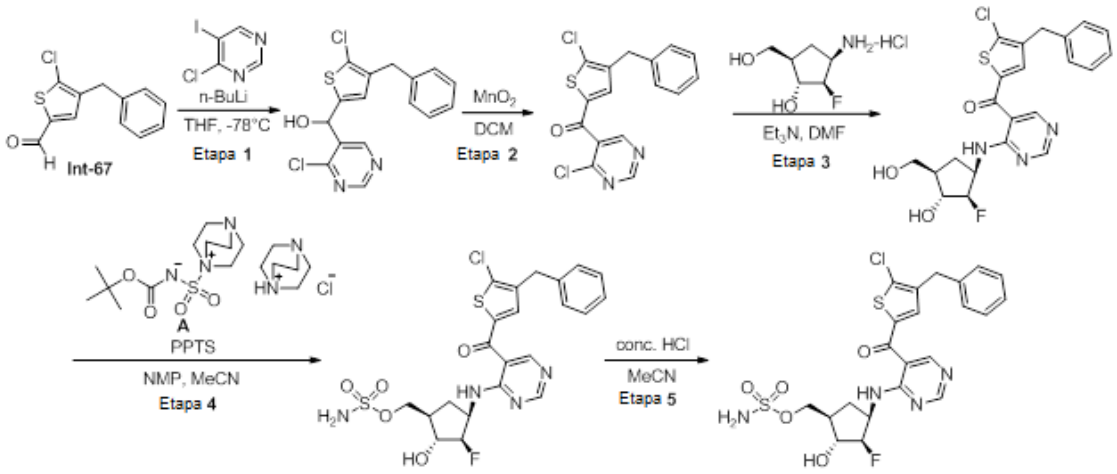
Etapa 7: Agente desililante /solvente eran A: H_3PO_4/CH_3CN B: TBAF/THF, C: HCl/THF

Material de partida	Condición de reacción	Compuesto N.°
Int-114	**Etapa 6: A** **Etapa 7: A**	I-99
Int-61	**Etapa 6: B** **Etapa 7: B**	I-75
Int-63	**Etapa 6: B** **Etapa 7: B**	I-64
Int-176	**Etapa 6: B** **Etapa 7: C**	I-264
Int-164	**Etapa 6: B** **Etapa 7: C**	I-271a
Int-172	**Etapa 6: B** **Etapa 7: C**	I-264a**
Int-172	**Etapa 6: B** **Etapa 7: C**	I-264b**

**** Los diastereómeros se resolvieron en la etapa 3 por cromatografía flash en gel de sílice de una manera análoga al Ejemplo 133, etapa 6.**

Ejemplo 177: [(1R,2*R*,3*R*,4*R*)-4-({5-[(4-Bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-

hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-162



Etapa 1: rac-(4-Bencil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 comenzando con aldehído Int-67. LCMS (FA): *m/z* = 352,9 (M+H)

Etapa 2: (4-Bencil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 350,8 (M+H)

Etapa 3: (4-Bencil-5-cloro-2-tienil)(4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-

5-il)metanona.

(4-Bencil-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (0,11 g, 0,31 mmol) y clorhidrato de (1*R*,2*R*,3*R*,5*R*)-3-amino-2-fluoro-5-(hidroximetil)ciclopentanol (70,2 mg, 0,38 mmol) (para la síntesis, ver: Biggadike, K. et al. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1988**, *3*, 549-554; Bortwick, A.D. et al. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 179-186.) se pesaron en un recipiente de reacción. A la mezcla se añadió i-PrOH (3,8 mL) y N,N-diisopropiletilamina (0,17 mL, 0,95 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y la reacción se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 10% MeOH/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 147mg). LCMS (FA): *m/z* = 541,0 (M+H)

Etapa 4: ({[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-({5-[(4-bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metoxi}sulfonil)carbamato *de ter-butilo*.

A una solución de (4-bencil-5-cloro-2-tienil)(4-{[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-2-fluoro-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (0,13

g, 0,28 mmol) en NMP (1,4 mL) y CH_3CN (0,69 mL, 13 mmol) se añadió PPTS (70,7 mg, 0,28 mmol). A la mezcla se añadió clorhidrato de (4-aza-1-azoniabiciclo[2,2,2]oct-1-ilsulfonil)(ter-butoxicarbonil)azanida-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano (0,37 g, 0,84 mmol), seguido por alícuotas adicionales de clorhidrato de (4-aza-1-azoniabiciclo[2,2,2]oct-1-ilsulfonil)(ter-butoxicarbonil)azanida-1,4-diazabiciclo[2,2,2]octano hasta la completar la reacción (total 525mg, 1,19 mmol). La reacción se neutralizó por adición de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 10% MeOH/DCM como eluyente) para dar el compuesto del título (rendimiento = 180mg). LCMS (FA): *m/z* = 641,0 (M+H)

Etapa 5 [(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-({5-[(4-Bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

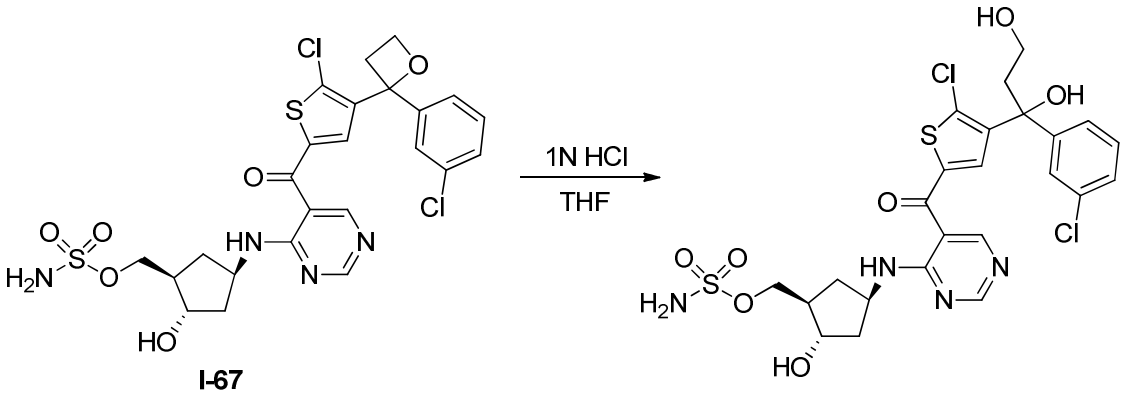
Una solución de ({[(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*)-4-({5-[(4-bencil-5-cloro-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-3-fluoro-2-hidroxiciclopentil]metoxi}sulfonil)carbamato *de ter-butilo*

(0,18 g, 0,28 mmol) en CH_3CN (2,8 mL) y se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se añadió 12,0 M de (1,87 mL, 22,2 mmol). La mezcla se dejó agitar luego a temperatura ambiente durante 30 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se diluyó con un poco agua y se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (rendimiento = 65 mg) (43%). ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,78 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,24 – 7,17 (m, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 4,93 – 4,61 (m, 2H), 4,10 (dd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 3H), 3,91 (dd, *J* = 22,3, 4,2 Hz, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,55 – 1,42 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 541,0 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. El agente desililante y solvente descrito se usaron en la etapa 5.

Material de partida	Etapa 5 condición	Compuesto N.°
Int-79	H3PO4 / CH_3CN	I-101
Int-65	HCl / CH_3CN	I-65

Ejemplo 178: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato. I-49

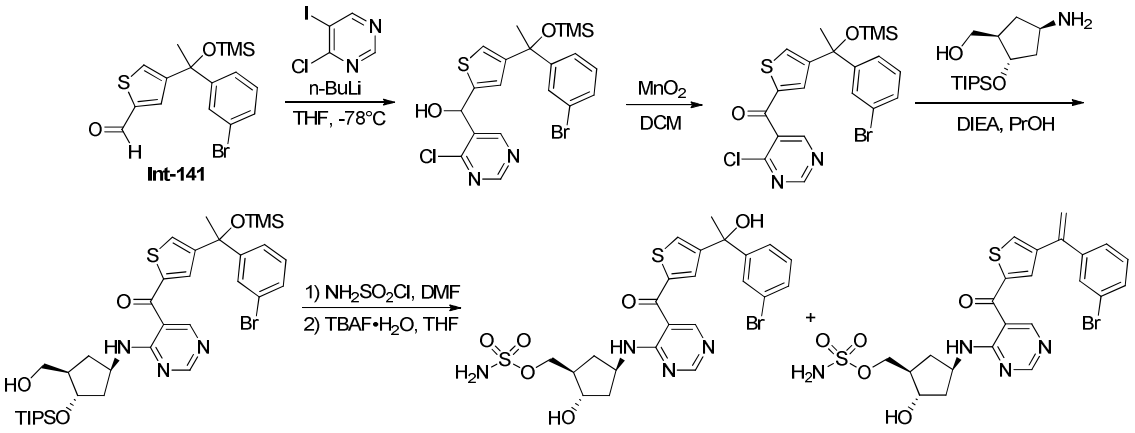


Etapa 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*S*)-1-(3-clorofenil)-1,3-dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(1*R*)-1-(3-clorofenil)-1,3-

dihidroxipropil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de **I-67** (40,0 mg, 66,7 umol) en THF (3,0 mL) se añadió 1,0 M de HCl (3,00 mL, 3,00 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min a 40 °C. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 22mg (53%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,79 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,34 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,31 – 7,27 (m, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 3H), 3,65 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,58 – 1,48 (m, 1H). LCMS (AA): *m/z* = 619,2 (M+H)

Ejemplo 179: [(1R,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-3 y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-164



Etapa 1: (4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 a partir de Int-141. 304 mg (71%) LCMS (AA): *m/z* = 499,2 (M+1).

Etapa 2: rac-(4-{1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. 246 mg (81%) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,10 (s, 1H), 8,72 - 8,69 (m, 1H), 7,70 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 7,7, 1,9, 1,2 Hz, 1H), 7,24 - 7,19 (m, 2H), 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 1,91 (s, 3H), 0,01 (s, 9H).

Etapa 3: (4-{(1*S*)-1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y (4-{(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-[(trimetilsilil)oxi]etil}-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

Int-262 (287 mg, 0,74 mmol) se disolvió en 10 ml TFA a temperatura ambiente y luego se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió con *i*-PrOH (20,0 mL). A la solución se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,86 mL, 4,94 mmol) seguido por Int-141 (245 mg, 0,49 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 h a 70 °C. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 50% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 289 mg (78%) del compuesto del título. LCMS (AA): *m/z* = 746,5 (M+H)

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 3 (289 mg, 0,39 mmol) en DMF (6,0 mL) se añadió clorosulfonamida (134 mg, 1,16 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 25 ml de agua y 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en THF (10,0 mL) y luego TBAF hidrato (541 mg, 1,94 mmol) se añadió a esta solución. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en

30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y luego se extrajo con EtOAc (30 ml x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta secar y se purificaron por HPLC preparativa para proporcionar los compuestos del título de la siguiente manera:

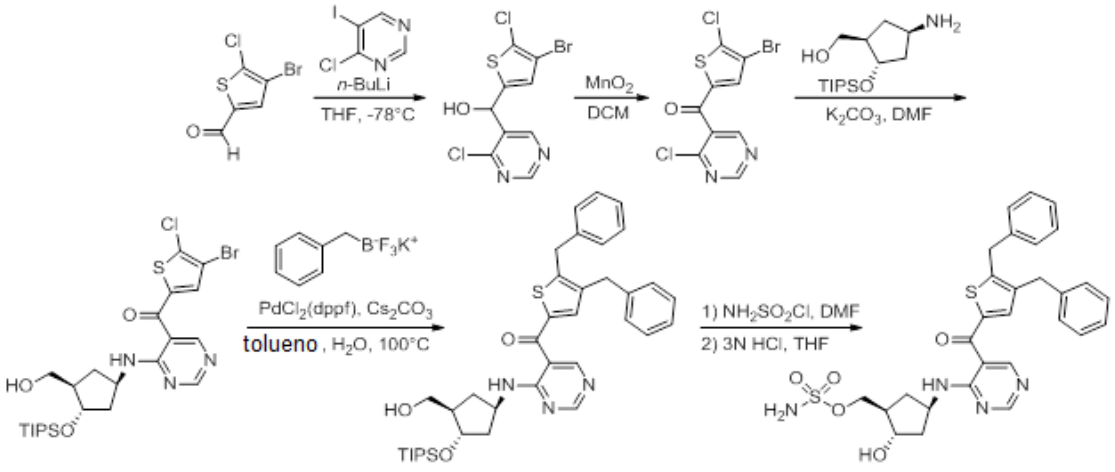
[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*S*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(1*R*)-1-(3-Bromofenil)-1-hidroxietil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-3.

97,3mg (42%). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,68 (t, J = 1,9 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 1H), 4,80 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,50 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,92 (s, 3H), 1,91 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 599,0 (M+1).

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[1-(3-Bromofenil)vinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-164

24,3 mg (11 %). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 9,9, 5,9 Hz, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (ddd, *J* = 12,8, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 1,46 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).LCMS (AA): *m/z* = 581,0 (M+1).

Ejemplo 180: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4,5-Dibencil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-144



Etapa 1: rac-(4-Bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7 a partir de 4-bromo-5-clorotiofen-2-carbaldehído. LCMS (FA): *m/z* = 340,9 (M+1)

Etapa 2: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,15 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 7,27 (s, 1H)

Etapa 3: (4-Bromo-5-cloro-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de (4-bromo-5-cloro-2-tienil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (1,00 g, 2,96 mmol) y {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol (1,28 g, 4,44 mmol) en DMF (29 mL) se añadió K_2CO_3 (1,23 g, 8,88 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (x2). La capa se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% – 40% de EtOAc en hexanos como eluyente) para proporcionar el compuesto del título en forma de goma amarilla clara (rendimiento = 1,31 g). LCMS (FA): *m/z* = 592,2 (M+1)

Etapa 4: (4,5–Dibencil–2–tienil)[4–({(1*R*,3*R*,4*S*)–3–(hidroximetil)–4–[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin–5–il]metanona.

A una solución de (4–Bromo–5–cloro–2–tienil)[4–({(1*R*,3*R*,4*S*)–3–(hidroximetil)–4–[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin–5–il]metanona (103 mg, 0,18 mmol) en tolueno (2,0 mL) y agua (0,20 mL, 11,1 mmol) se añadió Cs_2CO_3 (285 mg, 0,87 mmol) y argón se burbujeó a través de durante 5 min. Sal potásica de benciltrifluoroborato (173 mg, 0,87 mmol) y dicloruro de [1,1’–bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) (7,19 mg, 8,74 umol) se añadieron y el vial se inundó con argón y se selló. La reacción se calentó a 100 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con EtOAc y se filtró a través de un taco de Celite. El filtrado se lavó con agua (x2), salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El

residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (30% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar el compuesto del título en forma de aceite amarillo (rendimiento = 34 mg). LCMS (FA): *m/z* = 656,4 (M+1).

Etapa 5: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-({5-[(4,5-Dibencil-2-tienil)carbonil]pirimidin-4-il}amino)-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

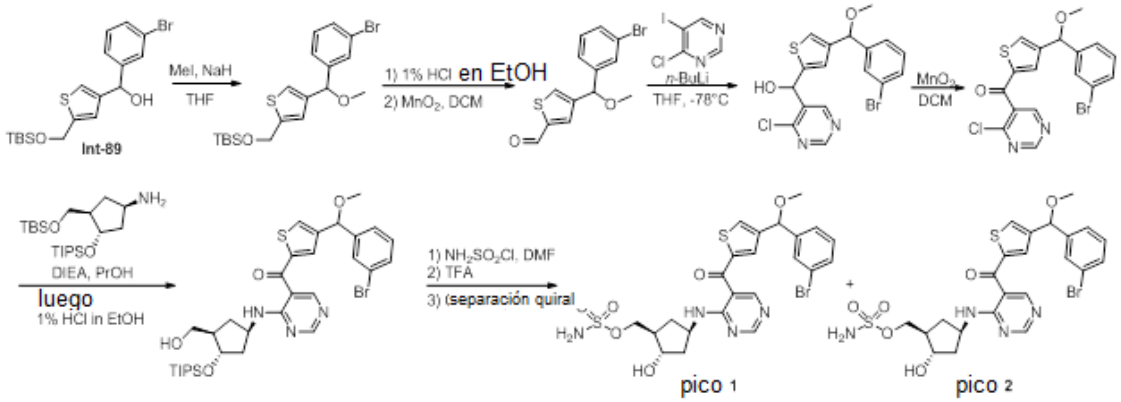
Una solución de (4,5-dibencil-2-tienil)[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (33 mg, 0,050 mmol) en DMF (1,0 mL) se enfrió hasta 0 °C, a lo que se añadió trietilamina (0,10 mL, 0,72mmol) seguido por clorosulfonamida (32,5 mg, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. A la reacción se añadió 3,0M HCl en agua a 0 °C y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de agitar durante la noche, la reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con LiCl acuoso al 10% solución (x3), salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (7% MeOH en DCM como eluyente) para dar el compuesto del título

en forma de un sólido blanquecino (rendimiento = 24 mg). ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,11 (m, 10H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H). LCMS (FA): *m/z* = 579,4 (M+1).

Ejemplo 181: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato (pico 1) I-73a

y

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato (pico 2) I-73b



Etapa 1: rac-({4-[(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}metoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano.

A una solución de Int-89 (0,841 g, 2,03 mmol) en THF (20,0 mL) se añadió 60% NaH en aceite mineral (293 mg, 6,10 mmol) seguido por MeI (0,38 mL, 6,10 mmol) y la reacción se calentó a 50 °C durante 1 hora. La solución se vertió en 30 ml solución saturada de NH_4Cl y la mezcla se extrajo con DCM (30 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 35% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 721 mg (83%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,44 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,29 (m, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,13 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 6,97 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,72 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 0,85 - 0,82 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

Etapa 2: rac-4-[(3-Bromofenil)(metoxi)metil]tiofen-2-carbaldehído.

Una solución de ({4-[(3-bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}metoxi)(*ter*-butil)dimetilsilano (352 mg, 0,82 mmol) en 1% HCl en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en 30 ml solución saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con DCM (30 mL x2). Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el residuo se disolvió en DCM (30 mL). A la solución se añadió MnO_2 (1,07 g, 12,4 mmol) y la mezcla se agitó a 40 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante se lavó con DCM. El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 35% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 182 mg (71%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,86 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,59 (q, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 – 7,52 (m, 1H), 7,47 (m, 1H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 5,26 (s, 1H), 3,40 (s, 3H).

Etapa 3: {4-[(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131 Etapa 7. 185 mg (74%) LCMS (AA): *m/z* = 426,9 (M+H).

Etapa 4: rac-{4-[(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131 Etapa 8. 168 mg (91%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,12 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H), 5,20 (s, 1H), 3,34 (s, 3H).

Etapa 5: {4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona y {4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

rac-{4-[(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}(4-cloropirimidin-5-il)metanona (168 mg, 0,40 mmol), amina **Int-260** (175 mg, 0,44 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,14 mL,

0,79 mmol) se disolvieron en *i*-PrOH (20,0 mL). La reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se concentró al vacío y el residuo se disolvió en 25 mL de 1% HCl en solución de EtOH. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La solución se vertió en 30 ml de solución de $NaHCO_3$ saturada y luego se extrajo con DCM (30 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 70% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 201 mg (75%) del compuesto del título. LCMS (AA): *m/z* = 676,1 (M+H)

Etapa 6: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A una solución de {4-[(*S* y *R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (63,2 mg, 0,09 mmol) en DMF (3,0 mL) se añadió clorosulfonamida (32,5 g, 0,28 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en una solución de 25 ml de agua y 25 ml de $NaHCO_3$ saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (40 mL x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una solución de TFA (14,0 mL) y agua (6,0 mL). La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 min. La mezcla se concentró al vacío y se añadió 5 ml MeOH, 25 ml de agua y 25 ml de solución saturada de $NaHCO_3$. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (40 ml x3) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 15% MeOH en EtOAc como eluyente) para dar mezclas de diastereoisoformas. Los productos se separaron por SFC quiral (CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 35/65 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa).

Pico 1: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-

tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

7,4 mg (13%) ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,47 – 7,43 (m, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,41 (s, 1H), 4,79 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,27 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 599,1 (M+H).

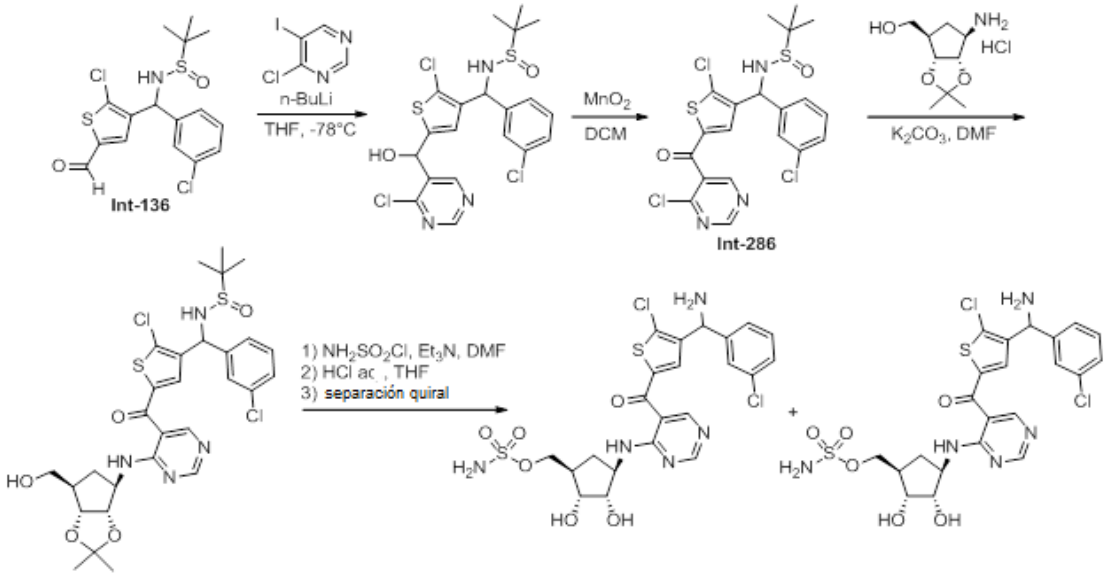
Pico 2: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-(3-Bromofenil)(metoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

5,1 mg (9%) ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,55 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,51 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,16 (m, 1H), 1,94 (m, 1H), 1,43 (m, 1H). LCMS (AA): m/z = 599,1 (M+H).

Ejemplo 182: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato (pico 1) I-14a

y

[(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato (pico 2) I-14b



Etapa 1: *N*-[(*S*)-{2-Cloro-5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida, *N*-[(*R*)-{2-Cloro-5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida, N-[(*S*)-{2-Cloro-5-[(*R*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y N-[(*R*)-{2-Cloro-5-[(*S*)-(4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131 Etapa 7, a partir de Int-136. LCMS (FA): *m/z* = 506,0 (M+H).

Etapa 2: rac-*N*-[{2-Cloro-5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida Int-286.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131 Etapa 8. LCMS (FA): *m/z* = 504,0 (M+H).

Etapa 3: *N*-[(*S*)-{2-Cloro-5-[(4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-

ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida y *N*-[(*R*)-{2-Cloro-5-[(4-{[(3a*S*,4*R*,6*R*,6a*R*)-6-(hidroximetil)-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]amino}pirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.

Clorhidrato de [(3a*R*,4*R*,6*R*,6a*S*)-6-Amino-2,2-dimetiltetrahidro-3a*H*-ciclopenta[*d*][1,3]dioxol-4-il]metanol (160 mg, 0,72 mmol) (para la síntesis de este material de partida, ver: Clayborne, C.F. et al. Publicación de solicitud de patente WO2008/019124), *N*-[{2-cloro-5-[(4-cloropirimidin-5-il)carbonil]-3-tienil}(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida (0,30 g, 0,60 mmol) y K_2CO_3 (247 mg, 1,79 mmol) en DMF (9,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 8 h. La reacción se neutralizó por adición de agua. Un sólido precipitó y se recolectó por filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a alto vacío durante la noche para dar 290 mg del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* = 655,0 (M+H)

Etapa 4: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-

cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Una solución de la mezcla de producto de la etapa 3 (0,28 g, 0,43 mmol) en DMF (2,7 mL) y THF (2,7 mL) se enfrió hasta −78 °C, al cual se añadió trietilamina (1,19 mL, 8,57 mmol) seguido por clorosulfonamida (0,89 g, 7,71 mmol) y la mezcla se agitó a −78 °C durante 1 hora. Más DMF (1 mL), THF (1 mL), trietilamina (0,30 mL, 2,14 mmol) y clorosulfonamida (0,25 g, 2,14 mmol) se añadieron a la mezcla de reacción y se continuó agitando a −78 °C durante 2h. 1,250 M de HCl en EtOH (16,8 mL, 21,0 mmol) se añadió a la mezcla y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de agitar 45 min a temperatura ambiente, 3,0 M de HCl en agua (7,10 mL, 21,3 mmol) se añadió y la mezcla se agitó durante 18 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado hasta pH 9. La mezcla resultante se dividió entre agua y EtOAc. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo c/EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 15% MeOH/DCM como eluyente) para dar la mezcla de los compuestos del título (rendimiento = 118 mg). LCMS (FA): *m/z* = 590,0 (M+H).

Etapa 5: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato.

Una mezcla de los productos diastereómeros de la etapa 4 (115 mg, 0,20 mmol) se separó para proporcionar los diastereómeros individuales por HPLC quiral para obtener I-14a (27mg, primer compuesto eluido) y I-14b (42mg, segundo compuesto eluido).

Pico 1: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-14a

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 - 7,30 (br s, 2H), 7,37 - 7,25 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,47 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 1H), 3,70 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 2,77 - 2,54 (br s, 2H), 2,28 (dt, J = 12,7, 8,3 Hz, 1H), 2,23 - 2,12 (m, 1H), 1,16 (dt, J = 12,7, 8,8 Hz, 1H).

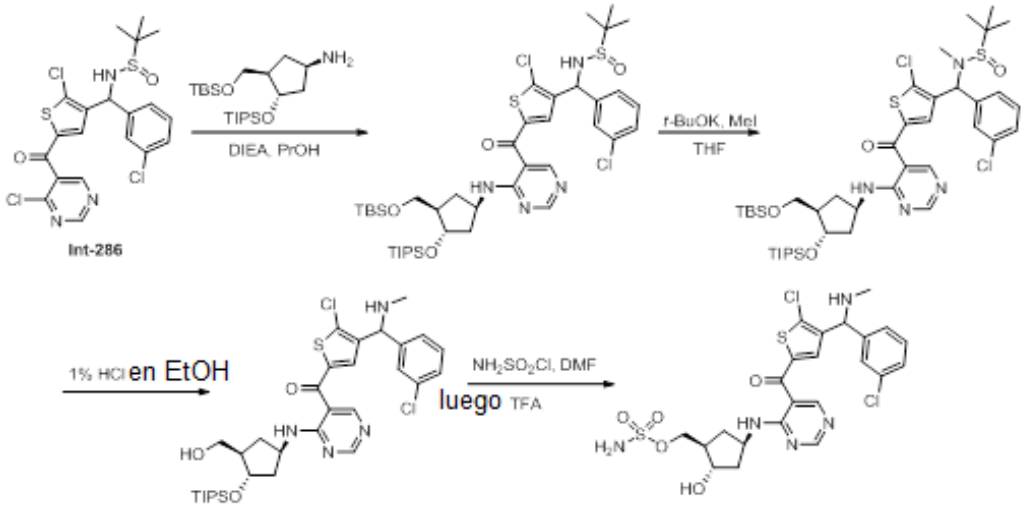
pico 2: [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*S*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1*R*,2*R*,3*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(*R*)-Amino(3-clorofenil)metil]-5-cloro-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2,3-dihidroxiciclopentil]metil sulfamato

I-14b

^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 - 8,36 (br s, 2H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 - 7,41 (br s, 2H), 7,41 - 7,30 (m, 3H), 5,29

(s, 1H), 4,95 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 11,4, 6,7 Hz, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,28 (dt, *J* = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,19 – 1,14 (m, 1H).

Ejemplo 183: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-95



Etapa 1: *N*-[(*S*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-

metilpropan-2-sulfinamida

y

***N*-[(*R*)-(5-{[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]carbonil}-2-cloro-3-tienil)(3-clorofenil)metil]-2-metilpropan-2-sulfinamida.**

A una solución de **Int-260** (192 mg, 0,48 mmol) en *i*-PrOH (20,0 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,45 mL, 2,60 mmol) seguido por Int-286 (120 mg, 0,24 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante a 70 °C durante 4 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% - 80% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 186 mg (90%) de la mezcla de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,74 y 8,71 (cada s, total 1H), 8,65 y 8,63 (cada s, total 1H), 8,53 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,47 y 7,42 (cada s, total 1H), 7,38 - 7,21 (m, 4H), 5,81 - 5,72 (m, 1H), 4,86 - 4,73 (m, 1H), 4,33 - 4,27 (m, 1H), 3,84 - 3,76 (m, 1H), 3,66 - 3,58 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 2,50 - 2,37 (m, 1H), 2,24 - 2,08 (m, 2H), 1,77 - 1,64 (m, 1H), 1,34 - 1,18 (m, 10H), 1,09 - 1,01 (m, 21H), 0,90 - 0,84 (m, 9H), 0,06 - -0,00 (m, 6H).

Etapa 2: *N*–[(*S*)–(5–{[4–({(1*R*,3*R*,4*S*)–3–({[*ter*–Butil(dimetil)silil]oxi}metil)–4–[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin–5–il]carbonil}–2–cloro–3–tienil)(3–clorofenil)metil]–*N*,2–dimetilpropan–2–sulfinamida

y

***N*–[(*R*)–(5–{[4–({(1*R*,3*R*,4*S*)–3–({[*ter*–Butil(dimetil)silil]oxi}metil)–4–[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin–5–il]carbonil}–2–cloro–3–tienil)(3–clorofenil)metil]–*N*,2–dimetilpropan–2–sulfinamida.**

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 1 (117 mg, 0,14 mmol) en THF (10,0 mL), se añadió gota a gota 1,0 M de *t*–BuOK en THF (0,40 mL, 0,40 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La solución se enfrió a 0 °C y MeI (0,04 mL, 0,67 mmol) se añadió a la solución. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se vertió en solución saturada de NH_4Cl y luego se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (0% – 55% de EtOAc en hexanos

como eluyente) para dar 47,6 mg (40%) de los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,58 – 8,48 (m, 1H), 7,41 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 5,75 (d, *J* = 17,1 Hz, 1H), 4,76 (h, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,26 (m, 1H), 3,62 – 3,46 (m, 2H), 2,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,44 – 2,35 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 2H), 1,67 (tdd, *J* = 12,9, 8,1, 3,9 Hz, 1H), 1,02 (s, 21H), 0,88 (m, 1H), 0,86 – 0,80 (s, 9H), – 0,00 (s, 6H).

Etapa 3: {5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona

y

{5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}[4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

Una solución de la mezcla de producto de la etapa 2 (182 mg, 0,21 mmol) en 1% HCl en EtOH (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado solución y la mezcla se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron to dri para dar

142 mg (93 %) de los compuestos del título crudos. LCMS (FA): *m/z* = 663,7 (M+H).

Etapa 4: [(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*S*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

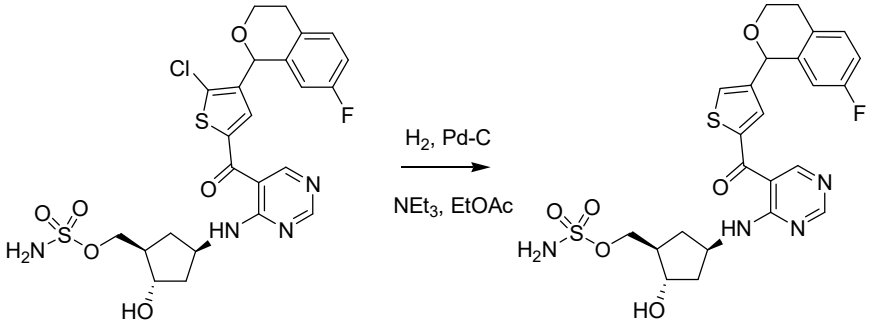
y

[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(*R*)-(3-clorofenil)(metilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

A una solución de la mezcla de producto de la etapa 3 (157 mg, 0,21 mmol) en DMF (5,0 mL) se añadió clorosulfonamida (73,7 mg, 0,64 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado solución y la mezcla resultante se extrajo con DCM (x3). Las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Los residuos se disolvieron en una solución de TFA (8,00 mL, 104 mmol) y agua (2,00 mL, 111 mmol) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío y los residuos se disolvieron en MeOH (15 mL) seguido por adición de N,N-diisopropiletilamina (1 mL). Después de la mezcla se concentró al vacío, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 29,7 mg (24%) de los compuestos del

título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,49 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,31 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,81 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,02 (m, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,35 – 2,04 (m, 2H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,44 (m, 1H), 0,95 (m, 1H). LCMS (FA): m/z = 586,1 (M+H).

Ejemplo 184: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-Fluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-267



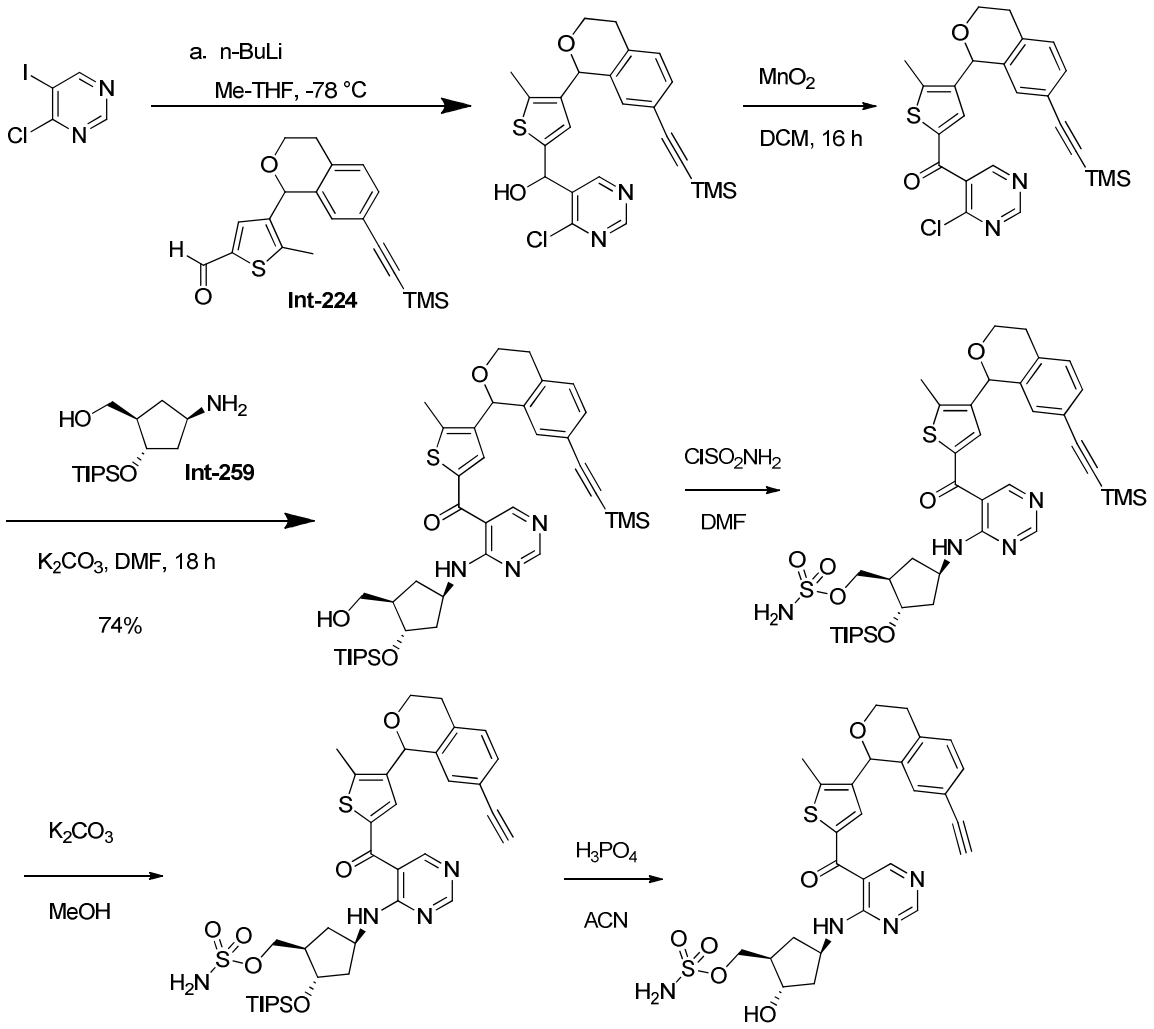
A un recipiente de base redonda de 1 boca se añadió [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-cloro-4-[(1R)-7-fluoroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato o [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-cloro-4-

[(1S)-7-fluoroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato (**I-294**, 0,499 g, 0,856 mmol) disuelto en EtOAc (15,0 mL, 154 mmol) y trietilamina (0,358 mL, 2,57 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno. Pd/C (10% en peso, 0,500 g, 37,5 mmol) luego se añadió y la mezcla se purgó con a H2 (g) balón (3X). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 día bajo un balón de H2 (g). El balón se removió y la solución se purgó con argón. La mezcla luego se filtró a través de Celite y se enjuagó con EtOAc (3X). El filtrado se concentró hasta sequedad y el residuo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice (columna de 40g, eluyendo con 0-10% MeOH/DCM durante 20 mins) para dar 0,359 g (77%) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H); LCMS: (FA) M+1 549,1

Ejemplo 185: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Etinil-3,4-

dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-Etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-252



Etapas 1-4: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Metil-4-[(1R)-7-(2-

trimetilsililetinil)isocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Metil-4-[(1S)-7-(2-trimetilsililetinil)isocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato

Las Etapas 1-4 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 173, las etapas 1-4 comenzando con aldehído **Int-224**. La Etapa 5 se realizó de la siguiente manera:

Etapa 5: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Etinilisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-Etinilisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato

A una solución de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-metil-4-[(1R)-7-(2-trimetilsililetinil)isocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-metil-4-[(1S)-7-(2-trimetilsililetinil)isocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-

ciclopentil]metil sulfamato (1,0 g) en metanol (10,7 mL) se añadió carbonato de potasio (346,7 mg, 2,509 mmol) y la mezcla se agitó durante 2h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (20x3). La capa acuosa fina blanca lechosa se evaporó hasta sequedad para proporcionar 0,9 g (100%) de los compuestos del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,27 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,18 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,87 – 1,77 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H), 1,12 – 1,04 (m, 21H). LCMS: m/z 725,0 (M+1).

Etapa 6: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

y

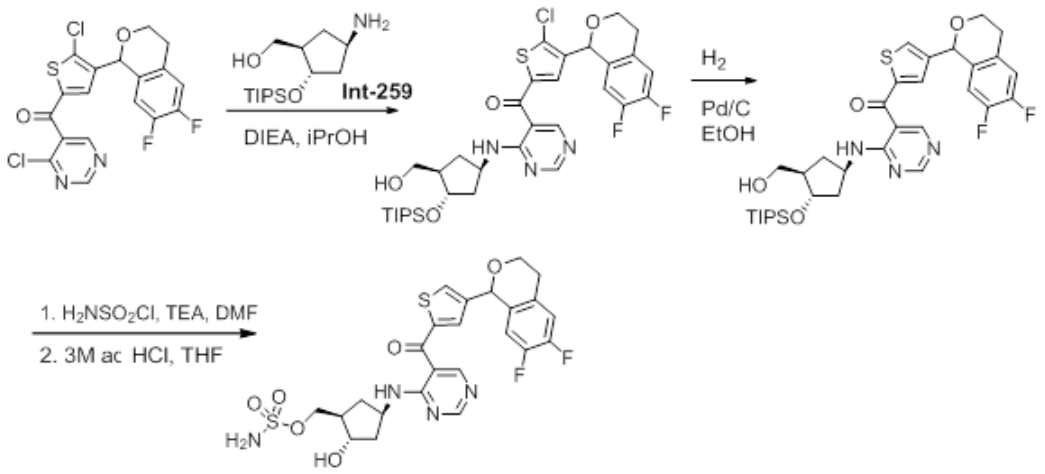
[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-7-Etinil-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

Etapa 6 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 133, etapa 8 para obtener los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,33 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,86 – 2,77 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,51 – 2,41 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 1H). m/z 569,4 (M+1).

Ejemplo 186: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-6,7-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

o

[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1S)-6,7-Difluoro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-273



Etapa 1: [4-[(1R)-6,7-Difluoroisocroman-1-il]-2-tienil]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona o [4-[(1S)-6,7-difluoroisocroman-1-il]-2-tienil]-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-il]metanona

A una solución del producto de la etapa 2 en la producción de I-290b (0,677 g, 1,58 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (0,6900 mL, 3,961 mmol) en alcohol isopropílico (25 mL, 330 mmol) se añadió {(1R,2S,4R)-4-amino-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metanol (**Int-259**, 0,6376 g, 2,218 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y luego se concentró para dar 1,962 g de producto crudo as una mezcla de dos diastereómeros. El material crudo se purificó y los diastereómeros se separaron

por cromatografía ISCO en gel de sílice eluyendo con 0–25% de EtOAc en hexanos para dar 0,344 g de diastereómero 1 y 0,354 g de diastereómero 2 (65% de rendimiento). Diastereómero 1: ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 – 7,11 (m, 1H), 6,74 – 6,64 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,38 – 4,32 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,63 – 3,52 (m, 2H), 3,15 – 3,05 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 1,87 – 1,76 (m, 1H), 1,11 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 678,6. Diastereómero 2: ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol–d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,18 – 7,09 (m, 1H), 6,73 – 6,60 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,39 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 2H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,84 – 1,75 (m, 1H), 1,11 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 678,6

Etapa 2: [5–Cloro–4–[(1R)–6,7–difluoroisocroman–1–il]–2–tienil]–[4–[[(1R,3R,4S)–3–(hidroximetil)–4–triisopropilsililoxi–ciclopentil]amino]pirimidin–5–il]metanona

A una solución de diastereómero dos de la etapa 1 (0,216 g, 0,318 mmol) y trietilamina (0,133 mL, 0,955 mmol) en EtOAc

(5,00 mL, 51,2 mmol) se añadió Pd/C (10% en peso, 0,216 g, 16,2 mmol). El recipiente de reacción se purgó con gas hidrógeno y luego se agitó, durante la noche, a temperatura ambiente bajo un balón de gas hidrógeno. La mezcla resultante se filtró y se concentró para dar 0,323 g de producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice eluyendo con 0–50% de EtOAc en hexanos para dar 0,178 g (97% de rendimiento) de producto puro en forma de un residuo amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ 8,66 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,80 – 4,64 (m, 2H), 4,27 – 4,22 (m, 1H), 4,02 – 3,97 (m, 1H), 3,86 – 3,77 (m, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,74 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 1,99–1,92 (m, 1H) 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,31 – 1,23 (m, 2H), 1,04 (s, 21H); LCMS (FA) M+1 644,3.

Etapa 3: [(1R,2S,4R)–4–{[5–({4–[(1R)–6,7–Difluoro–3,4–dihidro–1H–isocromen–1–il]–2–tienil}carbonil)pirimidin–4–il]amino}–2–hidroxiciclopentil]metil sulfamato

o

[(1R,2S,4R)–4–{[5–({4–[(1S)–6,7–Difluoro–3,4–dihidro–1H–isocromen–1–il]–2–tienil}carbonil)pirimidin–4–il]amino}–2–hidroxiciclopentil]metil sulfamato

La Etapa 3 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 171, etapa 6. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo análogo al descrito con anterioridad a partir de los materiales de partida apropiados. El agente desililante y solvente para la etapa final eran TAS-F y DMF.

Material de partida	**Compuesto N.°**
El producto de Etapa 2 en la preparación de I-304	I-308

Ejemplo 187: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil

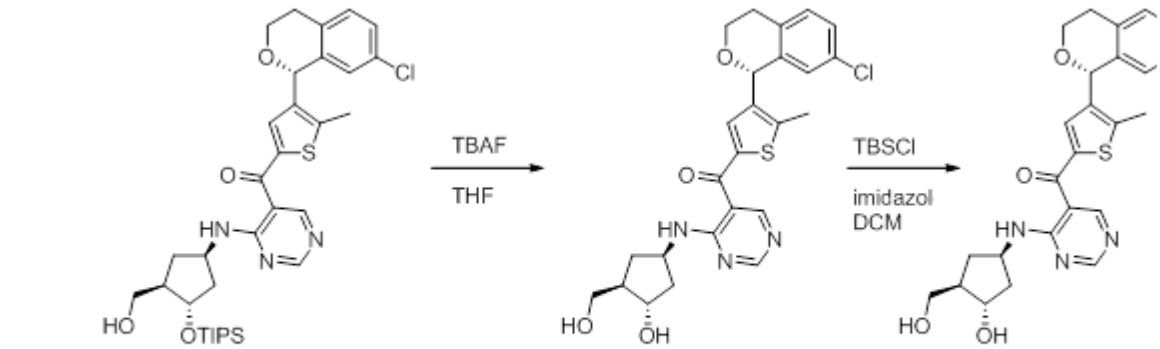
sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-306

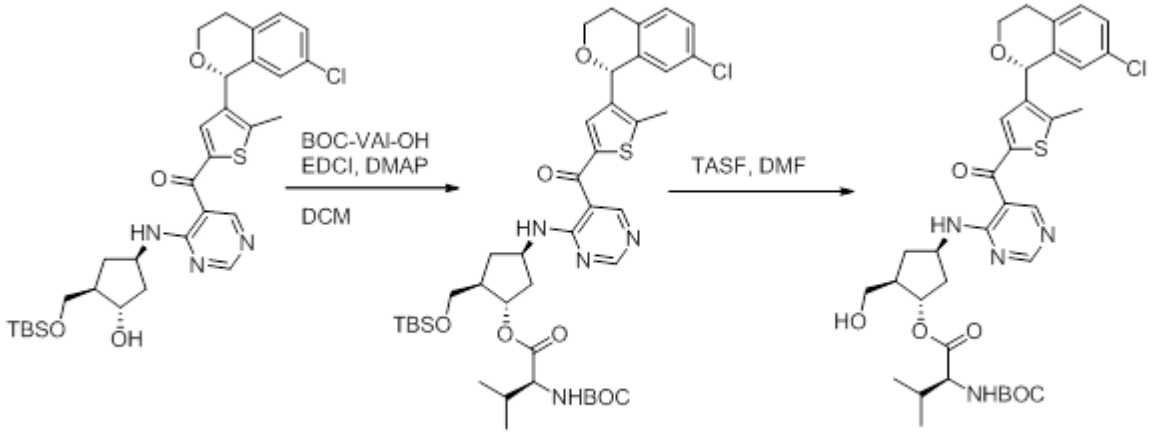
Etapas 1-3: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-Cloro-2-metil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

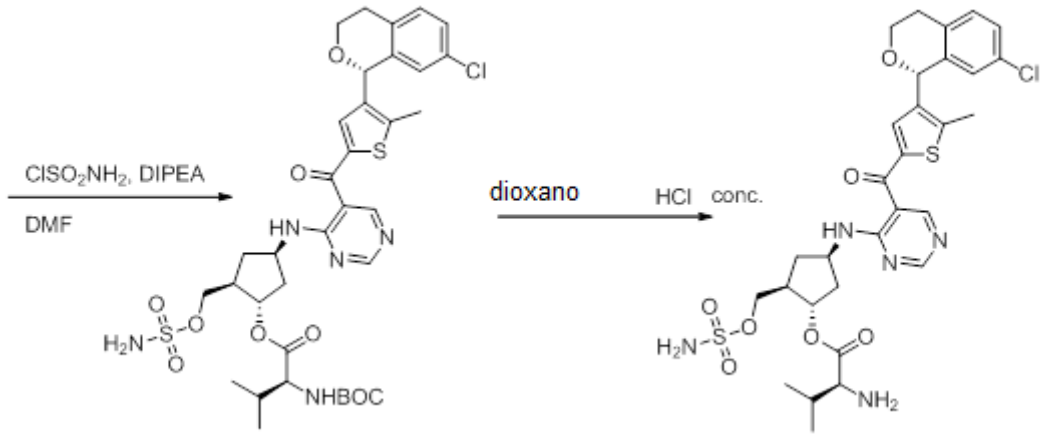
Las Etapas 1 y 2 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 117**, la etapa 4, a partir de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo (el producto de Ejemplo 133, etapa 6). La Etapa 3 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 162, etapas 5 y 6. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H),

2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,32 (m, 1H).

Ejemplo 188: (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato I-338


TBAF
THF
TBSCl
imidazol
DCM
Cl
O
S
HN
N
HO
OTIPS
OH


BOC-VAl-OH
EDCI, DMAP
DCM
TASF, DMF
Cl
TBSO
HO
OH
NHBOC


ClSO2NH2, DIPEA
DMF
dioxano
HCl conc.
Cl
H2N
NHBOC
NH2

Etapa 1: {4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}(4-{[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona

A una solución de {4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (el producto de Ejemplo 132, etapa 9, 1,60 g, 2,44 mmol) en THF (20,0 mL, 246 mmol) se añadió 1,00 M de TBAF en THF (2,68 mL, 2,68 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 2h a temperatura ambiente.

La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se lavó con agua (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. La purificación por cromatografía ISCO (columna de 80 g eluyendo con EtOAc puro) dio el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. Rendimiento 0,97 g, 80%. Rf 0,05 en EtOAc. LCMS FA rt 3,18 ES+ 500, 502

Etapa 2: (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona

A una solución de 4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}(4-{[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(hidroximetil)ciclopentil]amino}pirimidin-5-il)metanona (1,70 g, 3,40 mmol), 1H-Imidazol (0,4861 g, 7,140 mmol) en DCM (100 mL, 2000 mmol) enfriado en un baño de hielo bajo argón se añadió una solución de cloruro de ter-Butildimetilsililo (0,5381 g, 3,570 mmol) en DCM (26 mL, 4,0E2 mmol) gota a gota durante 10 min. La reacción se dejó calentar gradualmente hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dividió entre DCM y agua, la capa acuosa se extrajo con DCM y las capas orgánicas combinadas se capas orgánicas combinadas se lavaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron. La purificación por cromatografía ISCO (80 g eluyendo 75% de EtOAc en hexanos a EtOAc puro durante 10min) dio como resultado el compuesto del título. Rendimiento 1,71 g 81%. Rf 0,15 en 75%EtOAc/hexano. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,74 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,15 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,65 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,27 – 4,16 (m, 2H), 3,90 (td, *J* = 11,0, 3,7 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 9,8, 5,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,51 (m, 1H), 3,12 (ddd, *J* = 16,3, 10,3, 5,8 Hz, 1H), 2,74 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,42 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 2,36 (dt, *J* =

14,0, 7,5 Hz, 1H), 2,20 – 2,01 (m, 2H), 1,91 (dt, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 1,23 – 1,12 (m, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,07 y 0,07 (cada s, cada 3H).

Etapa 3: (1S,2R,4R)-2-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato.

A una solución de (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona (384,0 mg, 0,6251 mmol), en DCM (32,0 mL) se añadió N-(ter-butoxicarbonil)-L-valina (277,1 mg, 1,275 mmol), clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (239,7 mg, 1,250 mmol) y N,N-dimetilaminopiridina (160,4 mg, 1,313 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se concentró y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentró. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 100% de EtOAc en hexano) para dar 514 mg (cuantitativos) del compuesto del

título en forma de una espuma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,55 (m, 2H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 2H), 7,18 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,70 – 4,57 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,86 – 3,74 (m, 2H), 3,59 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,84 (m, 3H), 1,41 – 1,32 (m, 9H), 0,91 – 0,86 (m, 6H), 0,84 (s, 9H), 0,04 – −0,04 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 813,4

Etapa 4: (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato.

A una solución de (1S,2R,4R)-2-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato (0,412 g, 0,506 mmol) en DMF (3,4 mL) a 0 °C bajo argón se añadió una solución de difluorotrimetilsilicato de tris(dimetilamino)sulfonio (195 mg, 0,709 mmol) en DMF (2,84 mL). The resulting red solución se agitó a 0 °C durante 2 h.

La reacción luego se diluyó con mínima DCM y se purificó directamente por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 75% de EtOAc en hexano). Todas las fracciones que contiene producto se combinaron y se concentraron. El aceite resultante se diluyó con EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener 337 mg (95%) del compuesto del título en forma de a espuma amarilla. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 – 8,55 (m, 2H), 8,23 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 7,15 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,94 (m, 1H), 4,79 – 4,71 (m, 1H), 4,71 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,87 – 3,74 (m, 2H), 3,43 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,71 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,05 – 1,83 (m, 3H), 1,43 – 1,30 (m, 9H), 0,95 – 0,79 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 699,3

Etapa 5: (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato.

A una solución de (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-

tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-(hidroximetil)ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato (413,0 mg, 0,5906 mmol, previamente azeotropado con tolueno) en DMF (9,2 mL) y N,N-diisopropiletilamina (308,6 uL, 1,772 mmol) se añadió clorosulfonamida (204,7 mg, 1,772 mmol) a temperatura ambiente y la solución amarilla se agitó 60 min. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con agua y salmuera. La reacción se extrajo con EtOAc (3x). Las capas orgánicas combinadas luego se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 7% MeOH en DCM). El producto aislado aún contenía material de partida sin reaccionar. La mezcla se azeotropó con tolueno, se secó a alto vacío y se disolvió en DMF (9,2 mL) bajo argón. N,N-diisopropiletilamina (0,1029 mL, 0,5906 mmol) se añadió, seguido por clorosulfonamida (68,24 mg, 0,5906 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante ^1H y se controló por TLC. Clorosulfonamida (34,12 mg, 0,2953 mmol) luego se añadió y la reacción se agitó durante 30 min. Luego la reacción se enfrió a 0 °C, se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado y se diluyó c/agua. La reacción se extrajo con EtOAc (3x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó

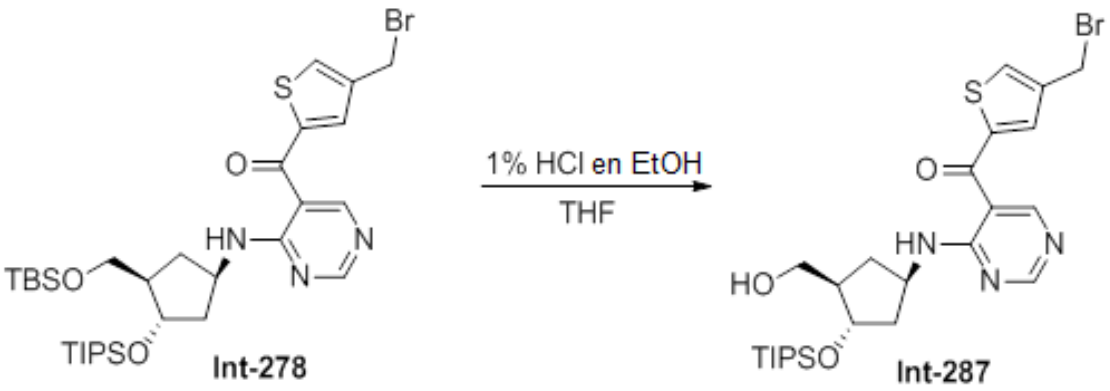
por cromatografía en columna de gel de sílice (0 al 100% de AE) para dar 352 mg de espuma amarilla. El producto se disolvió en EtOAc, se lavó c/1N solución de LiCl (3x) para remover la DMF, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para dar 317 mg (69%) del compuesto del título en forma de a amarillo residuo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,54 (m, 2H), 8,18 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 7,20 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,02 – 4,90 (m, 1H), 4,76 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 3H), 3,88 – 3,74 (m, 2H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40 – 2,26 (m, 2H), 2,09 – 1,86 (m, 3H), 1,48 – 1,30 (m, 9H), 0,89 (d, J = 5,5 Hz, 6H); LCMS: (AA) M+1 778,2

Etapa 6: (1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-amino-3-metilbutanoato·HCl.

(1S,2R,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(sulfamoiloxi)metil]ciclopentil (2S)-2-[(ter-butoxicarbonil)amino]-3-metilbutanoato (280 mg, 0,36 mmol) se

disolvió en 1,4-dioxano (3,8 mL) y HCl concentrado (0,60 mL, 7,19 mmol) se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La reacción se concentró, se azeotropó con EtOH, se añadió agua y se liofilizó para dar 267 mg (cuantitativo) del compuesto del título en forma de un sólido beige. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,81 – 8,66 (m, 2H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 7,59 – 7,47 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,13 – 5,07 (m, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 3H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,23 – 2,03 (m, 3H), 1,57 – 1,45 (m, 1H), 1,04 – 0,93 (m, 6H); LCMS: (AA) M+1 678,2.

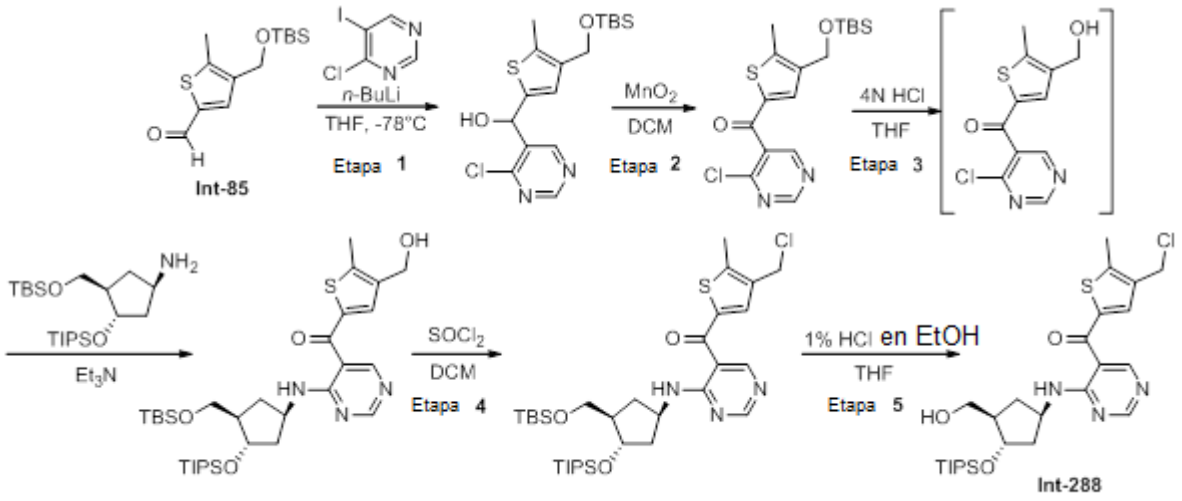
Ejemplo 189: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-287



Etapa 1: [4-(Bromometil)-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

To a 25-mL Un recipiente de base redonda de se añadió Int-278 (656 mg, 0,96 mmol), THF (20,8 mL). La solución se enfrió hasta 0 °C ten 1% HCl en solución de EtOH (15,9 mL, 1,92 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h. A la reacción se añadió solución saturada de $NaHCO_3$ (2 mL) para neutralizar el exceso de ácido. La solución luego se extrajo con EtOAc (10 mL). Después de separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar 550 mg del compuesto del título crudo como aceite ligeramente amarillo.

Ejemplo 190: [4-(Clorometil)-5-metil-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona Int-288



Etapa 1: rac-[4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanol.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 7, a partir de Int-85. 2,53 g (94%) LCMS (FA): *m/z* = 385,3 (M+H).

Etapa 2: [4-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona.

El compuesto del título se preparó de una manera análoga al Ejemplo 131, etapa 8. 2,33 g (93%) LCMS (FA): *m/z* = 383,3 (M+H).

Etapa 3: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-

[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-5-metil-2-tienil]metanona.

A una solución de [4-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-5-metil-2-tienil](4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,30 g, 6,00 mmol) en THF (40,0 mL) se añadió 4 M HCl en 1,4-dioxano (20 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de concentrar al vacío, el residuo se disolvió en DCM (60,0 mL). A la solución se añadió trietilamina (2,93 mL, 21,0 mmol) y **Int-260** (3,14 g, 7,81 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas se concentraron al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (5% MeOH en DCM como eluyente) para dar 1,96 g (52%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =635,0 (M+H).

Etapa 4: [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(clorometil)-5-metil-2-tienil]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-

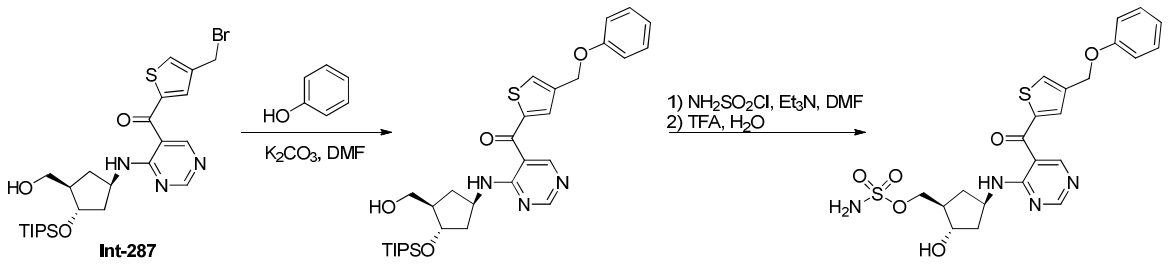
[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-5-metil-2-tienil]metanona (1,90 g, 3,00 mmol) en DCM (50,0 mL) a 0 °C se añadió cloruro de tionilo (0,28 mL, 3,90 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y se extrajo con DCM (x2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ISCO (20% de EtOAc en hexanos como eluyente) para dar 1,32 g (68%) del compuesto del título. LCMS (FA): *m/z* =653,3 (M+H).

Etapa 5: [4-(Clorometil)-5-metil-2-tienil][4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona.

A una solución de [4-({(1*R*,3*R*,4*S*)-3-({[*ter*-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-(hidroximetil)-5-metil-2-tienil]metanona (800 mg, 1,23 mmol) en THF (20,3 mL) se añadió 1% HCl en solución de EtOH (20,3 mL, 2,45 mmol) y la mezcla se agitó durante 1,5 h a la misma temperatura. A la reacción se añadió $NaHCO_3$ saturado (2 mL)

para neutralizar el exceso de ácido. La solución luego se extrajo con EtOAc (10 mL). Después de separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío para dar el compuesto del título en forma de aceite ligeramente amarillo. LCMS (FA): 538,2 (M+1).

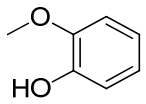
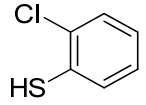
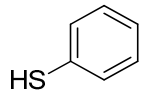
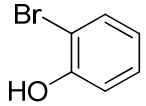
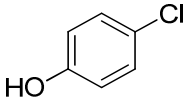
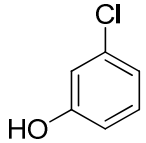
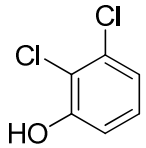
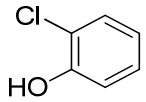
Ejemplo 191: {(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(fenoximetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-91



A una solución de Int-287 (25,0 mg, 0,04 mmol) en THF (0,88 mL) se añadió fenol (8,28 mg, 0,088 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la reacción se añadió DMF (0,50 mL). Esta reacción se dejó agitar luego a temperatura ambiente durante la noche. A la solución se añadió clorosulfonamida (20,3 mg, 0,18 mmol) y la solución se agitó durante 30 min. La reacción se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado, luego se extrajo con EtOAc (x2). Las capas orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. To el

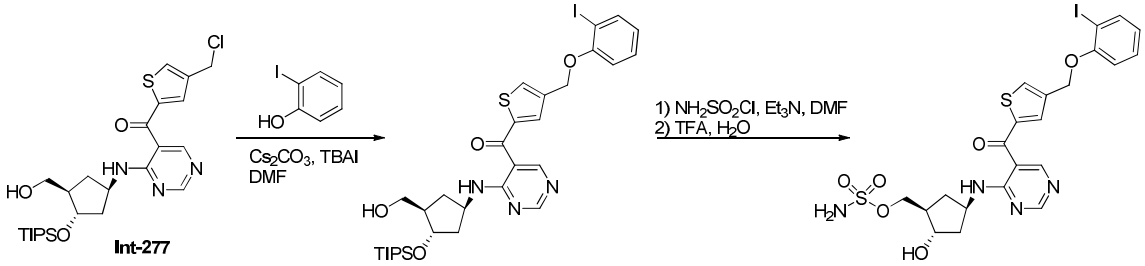
residuo resultante se añadió TFA (1,80 mL) y agua (0,20 mL). Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 hora, la reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (4,0 mL) y PL-CO_3 MP-Resina (carga de 2,04 mmol/g; 431 mg, 0,88 mmol) se añadió. La mezcla se agitó durante 30 min y la resina se filtró y se enjuagó con MeOH (5 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron para obtener un residuo sólido. El residuo se disolvió en DMSO (1,2 mL) y se filtró. El filtrado se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (4,1 mg, 18%). LC/MS (FA): 504,8 (M+H). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,78 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (dd, J = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	Compuesto N.º	Datos de LCMS
	I-80	LCMS (FA): *m/z* = 535,3 (M+H)
	I-147	LCMS (FA): *m/z* = 555,2 (M+H)
	I-177	LCMS (FA): *m/z* = 521,2 (M+H)
	I-98	LCMS (FA): *m/z* = 583,2 (M+H)
	I-163	LCMS (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)
	I-120	LCMS (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)
	I-180	LCMS (FA): *m/z* = 573,2 (M+H)
	I-129	LCMS (FA): *m/z* = 539,2 (M+H)

Ejemplo 192: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(2-yodofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-

il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-161

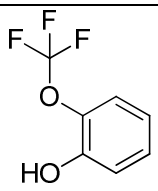
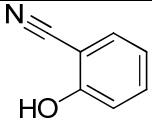


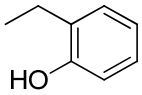
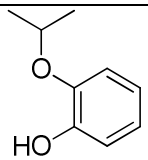
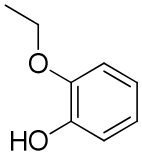
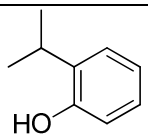
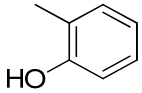
[(1*R*,2*S*,4*R*)-4-{[5-({4-[(2-Yodofenoxi)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato.

A un vial de 2 dracmas que contiene 2-yodofenol (2,04 mg, 9,28 umol) se añadió una solución de Int-277 (31,4 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,00 mL) seguido por Ce_2CO_3 (117 mg, 0,36 mmol) y yoduro de tetra-n-butilamonio (3,32 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,10 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con DMF (0,5 mL). A las soluciones combinadas de DMF se añadieron trietilamina (50,2 uL, 0,36 mmol), clorosulfonamida (27,7 mg, 0,24 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y luego se añadió $NaHCO_3$ saturado (1,5 mL) y EtOAc (8mL). Después de separar, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron al vacío. Al residuo se añadió TFA (1,80 mL),

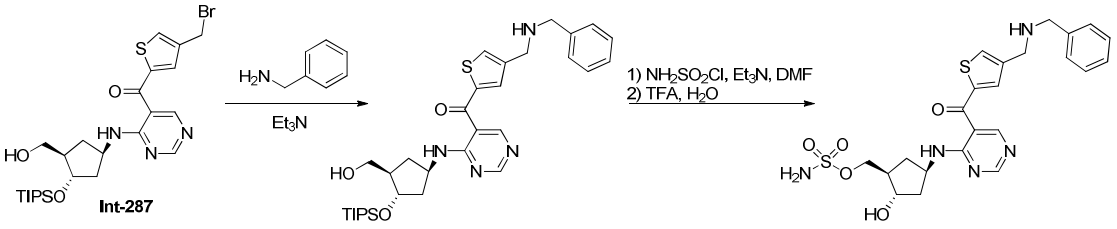
agua (0,20 mL). Después de agitar durante 30 min, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmol/g de carga; 588 mg, 1,20 mmol), MeOH (3,00 mL). Después de agitar durante 1 hora, la resina se filtró y se enjuagó con MeOH (10 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron hasta sequedad. El residuo se disolvió en DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (FA): 631,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.º**	**Datos de LCMS**
	I-188	LCMS (FA): *m/z* = 573,2 (M+H)
	I-176	LCMS (FA): *m/z* = 589,7 (M+H)
	I-124	LCMS (FA): *m/z* = 530,7 (M+H)

	I-182	LCMS (FA): *m/z* = 533,3 (M+H)
	I-201	LCMS (FA): *m/z* = 563,3 (M+H)
	I-156	LCMS (FA): *m/z* = 549,8 (M+H)
	I-191	LCMS (FA): *m/z* = 547,3 (M+H)
	I-131	LCMS (FA): *m/z* = 519,7 (M+H)

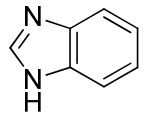
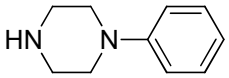
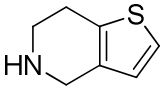
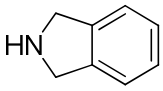
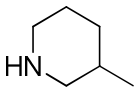
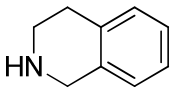
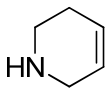
Ejemplo 193 [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(Bencilamino)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-222



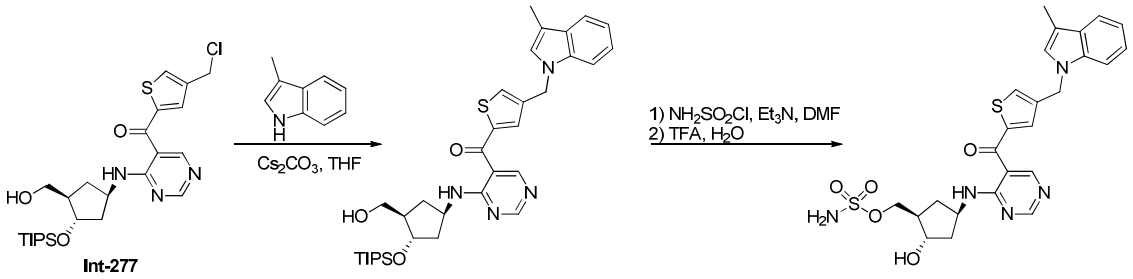
A un vial de 3 dracmas que contiene bencilamina (12,8 mg, 0,12 mmol) se añadió trietilamina (66,9 uL, 0,48 mmol) e Int-287 (34,1 mg, 0,06 mmol) en DMF (1,0 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. A la mezcla

se añadió clorosulfonamida (27,7 mg, 0,24 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadieron $NaHCO_3$ saturado solución (1,25 mL) y EtOAc (6 mL). Después de separar, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un vial de 20 mL. Al residuo se añadió TFA (1,80 mL), agua (0,20 mL). Después de agitar durante 1 hora, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió MeOH (3,00 mL), PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmol/g de carga; 588 mg, 1,20 mmol). Después de agitar durante 30 min, se filtró la resina y se enjuagó con MeOH (10 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron para obtener un residuo sólido. Al residuo se añadió DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, la solución se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (FA): 518,3 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	Compuesto N.º	Datos de LCMS
	I-192	LCMS (FA): *m/z* = 529,3 (M+H)
	I-241	LCMS (FA): *m/z* = 573,3 (M+H)
	I-168	LCMS (FA): *m/z* = 550,1 (M+H)
	I-219	LCMS (FA): *m/z* = 480,3 (M+H)
	I-187	LCMS (FA): *m/z* = 530,1 (M+H)
	I-225	LCMS (FA): *m/z* = 510,3 (M+H)
	I-167	LCMS (FA): *m/z* = 544,3 (M+H)
	I-204	LCMS (FA): *m/z* = 493,9 (M+H)

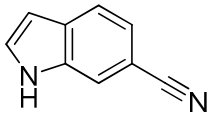
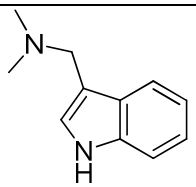
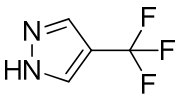
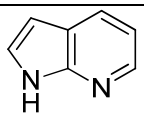
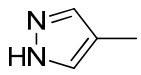
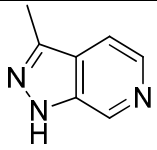
Ejemplo 194: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-indol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-105



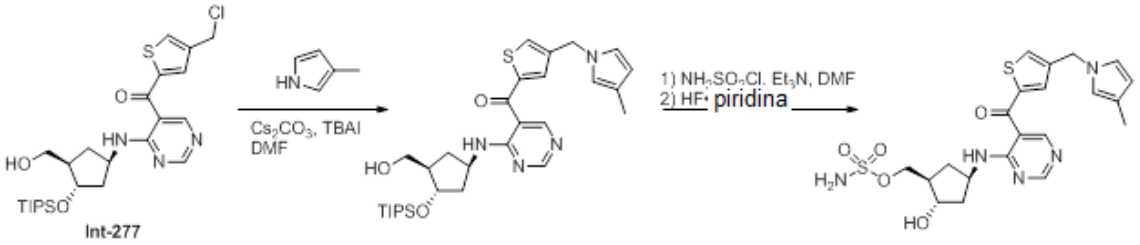
A un vial de 2 dracmas con 3-metilindol (12,5 mg, 0,10 mmol) se añadieron Int-277 (25,0 mg, 0,05 mmol), DMF (1,00 mL), *tetra-N*-butilamonio bromuro (1,54 mg, 4,77 umol) y Cs_2CO_3 (93,2 mg, 0,29 mmol). La mezcla se calentó a 42 °C durante 3 h. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con DMF (0,5 mL). A las soluciones combinadas de DMF se añadieron trietilamina (0,04 mL, 0,29 mmol) y clorosulfonamida (22,0 mg, 0,19 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min, luego se neutralizó con solución de $NaHCO_3$ saturado (1,5 mL). La mezcla se extrajo con EtOAc (6 mL) dos veces. Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad en un vial de 20 mL. Al vial se añadió TFA (1,80 mL, 23,4 mmol) y agua (0,20 mL). Después de agitar durante 30 min, la reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió MeOH (3,0 mL) y PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmol/g de carga; 468 mg, 0,95 mmol). Después de agitar durante 30 min, se filtró la resina y se enjuagó con MeOH (8 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron. Al residuo se añadió DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, la solución se purificó por HPLC

preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (FA): 542,3 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.°**	**Datos de LCMS**
	I-169	LCMS (FA): *m/z* = 529,3 (M+H)
	I-221	LCMS (FA): *m/z* = 585,2 (M+H)
	I-130	LCMS (FA): *m/z* = 547,2 (M+H)
	I-92	LCMS (FA): *m/z* = 529,2 (M+H)
	I-74	LCMS (FA): *m/z* = 493,3 (M+H)
	I-160	LCMS (FA): *m/z* = 544,2 (M+H)

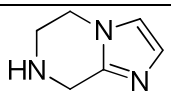
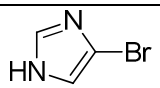
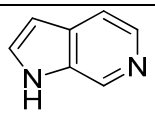
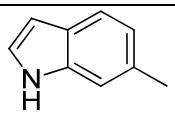
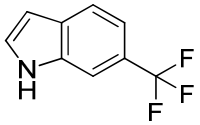
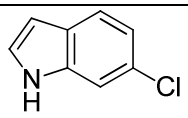
Ejemplo 195: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-{[5-({4-[(3-metil-1H-pirrol-1-il)metil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}ciclopentil]metil sulfamato I-170



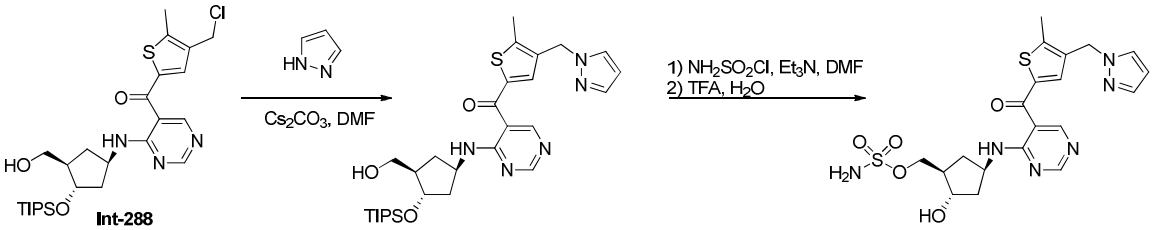
A un vial de 2 dracmas que contiene 3-metilpirrol (13,0 mg, 0,16 mmol) se añadieron Int-277 (41,9 mg, 0,08 mmol) DMF (1,00 mL), Cs_2CO_3 (156 mg, 0,48 mmol) y yoduro de tetra-N-butilamonio (4,43 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,1 mL). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se calentó a 42 °C durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con DMF (0,5 mL). A las soluciones combinadas de DMF se añadieron trietilamina (66,9 uL, 0,48 mmol), clorosulfonamida (37,0 mg, 0,32 mmol). Después de agitar durante 30 min, se añadieron $NaHCO_3$ saturado (1,5 mL) y EtOAc (8 mL). Después de separar, la fase acuosa se extrajo con EtOAc (8 mL). Las soluciones orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad en un tubo centrífugo plástico. Al residuo en el tubo se añadió THF (2,67 mL), fluorhidrato de piridina (0,14 mL, 1,60 mmol). Después de agitar durante 1 hora, solución de $NaHCO_3$ saturado (2,0 mL) se añadió para

neutralizar el exceso de fluoruro de hidrógeno. La mezcla se extrajo con EtOAc (8 mL) dos veces. Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un vial de 20 mL. El residuo se disolvió en DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (FA): 492,2 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.°**	**Datos de LCMS**
	I-190	LCMS (FA): *m/z* = 534,3 (M+H)
	I-243	LCMS (FA): *m/z* = 557,1 (M+H)
	I-186	LCMS (FA): *m/z* = 529,2 (M+H)
	I-132	LCMS (FA): *m/z* = 542,2 (M+H)
	I-184	LCMS (FA): m/z = 596,1 (M+H)
	I-125	LCMS (FA): m/z = 562,1 (M+H)

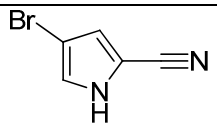
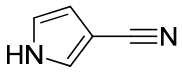
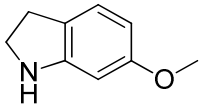
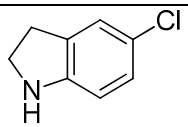
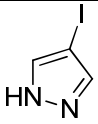
Ejemplo 196: {(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[(5-{[5-metil-4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-109

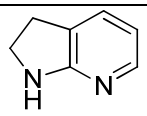
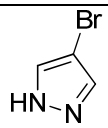
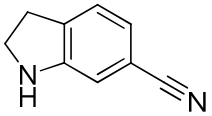
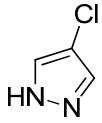
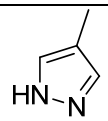


A 1*H*-pirazol (8,17 mg, 0,12 mmol) se añadió Cs_2CO_3 (156 mg, 0,48 mmol), Int-288 (43,0 mg, 0,08 mmol), DMF (1,00 mL) y una solución de bromuro de *tetra-N*-butilamonio (3,87 mg, 0,01 mmol) en DMF (0,20 mL). La mezcla se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con DMF (1,0 mL). A las soluciones combinadas de DMF se añadieron trietilamina (44,6 uL, 0,32 mmol), clorosulfonamida (37,0 mg, 0,32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, luego se neutralizó con $NaHCO_3$ saturado solución y EtOAc (5 mL). Después de separar las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (6 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron. Al sólido en un vial de 20 mL se añadió TFA (1,80 mL) y agua (0,20 mL). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al residuo se añadió MeOH (3,0 mL), PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmol/g de carga; 0,78 g, 1,60 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante

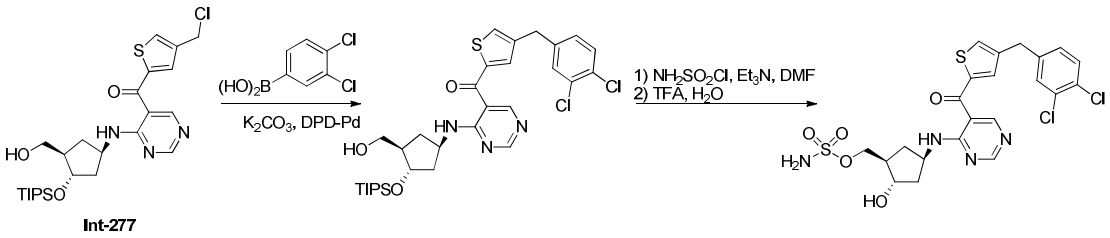
30 min, se filtró la resina y se enjuagó con MeOH (8 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron. El sólido resultante se disolvió en DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título. LCMS (FA): 493,3 (M+H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.º**	**Datos de LCMS**
	I-148	LCMS (FA): *m/z* = 595,2 (M+H)
	I-194	LCMS (FA): *m/z* = 517,2 (M+H)
	I-126	LCMS (FA): *m/z* = 574,3 (M+H)
	I-159	LCMS (FA): *m/z* = 578,3 (M+H)
	I-37	LCMS (FA): *m/z* = 619,0 (M+H)

	I-171	LCMS (FA): *m/z* = 545,3 (M+H)
	I-39	LCMS (FA): *m/z* = 571,1 (M+H)
	I-128	LCMS (FA): *m/z* = 569,3 (M+H)
	I-55	LCMS (FA): *m/z* = 527,1 (M+H)
	I-78	LCMS (FA): *m/z* = 507,3 (M+H)

Ejemplo 197: {(1R,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3,4-Diclorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato I-104

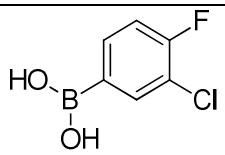
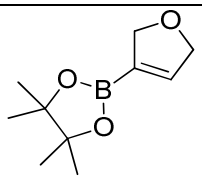
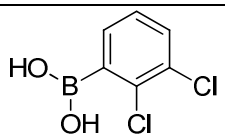
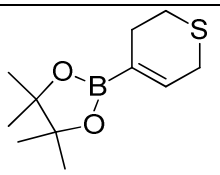


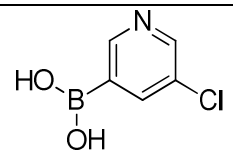
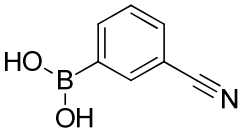
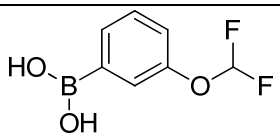
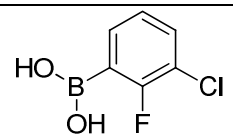
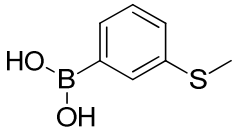
{(1*R*,2*S*,4*R*)-4-[(5-{[4-(3,4-Diclorobencil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato.

A un vial de microondas se añadió Int-277 (25,0 mg, 0,04 mmol), ácido 3,4-diclorofenilborónico (16,8 mg, 0,09 mmol), SiliaCat DPP-Pd(0,26 mmol/g de carga; 33,8 mg, 8,79 umol), K_2CO_3 (1,0 M en agua, 0,13 mL, 0,13 mmol) y 1,4-dioxano (0,52 mL). La reacción se desgasificó brevemente con N_2, luego se tapó y se calentó a 75-80 °C con agitar durante 1 hora. A la mezcla se añadió solución de $NaHCO_3$ saturado (1,5 mL) y EtOAc (5 mL). Después de separar, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron hasta sequedad. Al sólido residuo se añadió DMF (1,0 mL), trietilamina (17,8 mg, 0,18 mmol) y clorosulfonamida (20,3 mg, 0,18 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 30 min, se añadió solución de $NaHCO_3$ saturado (1,5 mL) lentamente, la mezcla se extrajo con EtOAc dos veces (5 mL). Las fases orgánicas combinadas se concentraron en un vial de 20 mL. Al residuo se añadió TFA (1,80 mL), agua (0,20 mL). Después de agitar durante 30 min, la mezcla de reacción se concentró al vacío. Al sólido seco se añadió MeOH (3,0 mL) PL-CO3 MP-Resina (2,04 mmol/g de carga; 216 mg, 0,44 mmol). Después de se agitó durante 30 min, la resina se filtró y se enjuagó con MeOH (5 mL). Las soluciones metanólicas combinadas se concentraron. El residuo se disolvió en DMSO (1,2 mL). Después de filtrar, el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto del título (5,1 mg, 21%).

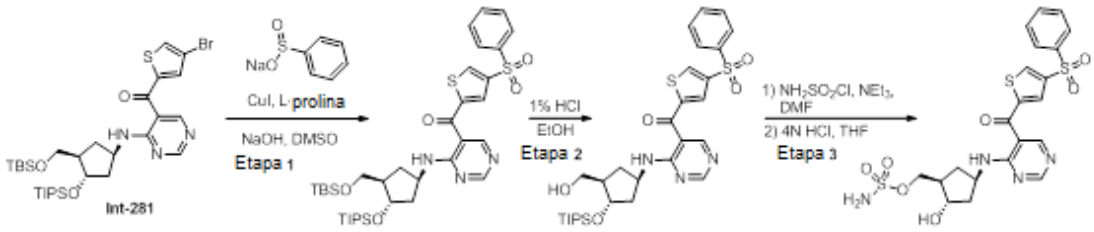
LCMS (FA): 557,2 (M+1). ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 2H), 7,19 (dd, J = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 4,02 (s, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 12,6, 7,5, 4,5 Hz, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H).

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.°**	**Datos de LCMS**
	I-61	LCMS (FA): m/z = 540,8 (M+H)
	I-193	LCMS (FA): m/z = 480,9 (M+H)
	I-155	LCMS (FA): m/z = 556,7 (M+H)
	I-173	LCMS (FA): m/z = 510,9 (M+H)

	I-210	LCMS (FA): *m/z* = 523,8 (M+H)
	I-185	LCMS (FA): *m/z* = 513,9 (M+H)
	I-113	LCMS (FA): *m/z* = 554,8 (M+H)
	I-84	LCMS (FA): *m/z* = 540,8 (M+H)
	I-81	LCMS (FA): *m/z* = 534,8 (M+H)

Ejemplo 198: {(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato I-200



Etapa 1: [4-({(1R,3R,4S)-3-({[ter-Butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il][4-

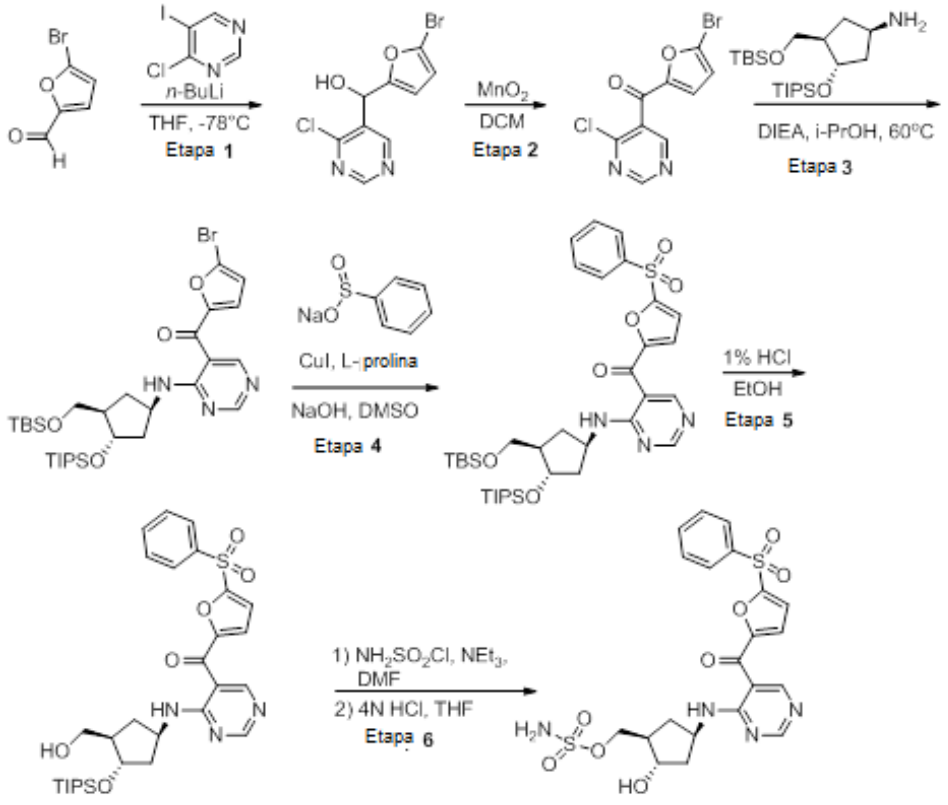
(fenilsulfonil)-2-tienil]metanona

A un vial de microondas se añadió (4-bromo-2-tienil)[4-({(1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (Int-281, 0,400 g, 0,598 mmol), bencensulfinato de sodio (0,196 g, 1,20 mmol), yoduro de cobre (I) (17,1 mg, 0,0897 mmol), L-prolina (20,6 mg, 0,179 mmol) e hidróxido de sodio (7,18 mg, 0,179 mmol). Los sólidos mixtos luego se disolvieron en DMSO (3,0 mL, 42 mmol), se purgaron con argón y se calentaron hasta 95 °C en el microondas durante 1 hr. La reacción se neutralizó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas orgánicas combinadas se lavaron luego con agua, salmuera, se secaron usando Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ISCO en gel de sílice (columna de 24 g, eluyendo con 0-30-50-100% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para dar producto crudo que contiene el monoalcohol desprotegido. LCMS (FA): *m/z* = 730,2 (M+H)

Etapas 2 y 3: {(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-[(5-{[4-(fenilsulfonil)-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]ciclopentil}metil sulfamato

Las Etapas 2 y 3 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo **135**, las etapas 6 y 7 para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 4,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H); LCMS: (FA) M+1 539,2

Ejemplo 199: [(1R,2S,4R)-2-Hidroxi-4-({5-[5-(fenilsulfonil)-2-furoil]pirimidin-4-il}amino)ciclopentil]metil sulfamato. I-239



Etapa 1: (5-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (3,60 g, 14,80 mmol) en THF (40,0 mLl) se enfrió hasta -78 °C, en cuyo momento 2,50 M de *n*-BuLi en hexano (7,0 mL, 17,50 mmol) se añadió gota a gota por medio de una jeringa. Al final de la adición, una solución de 5-bromo-2-furaldehído (2,0 g, 11,40 mmol) en THF (10,0 mL) se añadió luego gota a gota, por medio de una jeringa y la reacción se agitó a -78 °C durante 10 min. La reacción se neutralizó por adición de una solución saturada de $NaHCO_3$ (20 mL) y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se extrajo con EtOAc (3X). Las capas se separaron y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-50% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para dar 2,5 g (75%) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,04 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 6,28 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H),6,08 (s, 1H), 3,38 (s, 1H).

Etapa 2: (5-Bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona

A una solución de (5-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanol (2,50 g, 8,64 mmol) en DCM (30,0 mL) se añadió

MnO_2 (7,52 g, 86,4 mmol). La mezcla se agitó luego a temperatura ambiente durante la noche. La reacción luego se filtró a través de un taco de celite y la torta filtrante se enjuagó bien con EtOAc. El filtrado se concentró al vacío para obtener 2,3 g (93%) de producto.

Etapa 3: (5-Bromofuran-2-il)(4-(((1R,3R,4S)-3-(((ter-butildimetilsilil)oxi)metil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-il)metanona

A una solución de (5-bromo-2-furil)(4-cloropirimidin-5-il)metanona (2,3 g, 8,0 mmol) y (1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentanamina (4,5 g, 11,2 mmol) en alcohol isopropílico (30 mL) se añadió N,N-diisopropiletilamina (3,48 mL, 20,0 mmol) y la reacción se calentó a 60 °C durante 1 hora. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (eluyendo con 0-30% EtOAc/Hex. durante 25 mins) para dar 3,2 g (61%) de producto. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,08 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H),

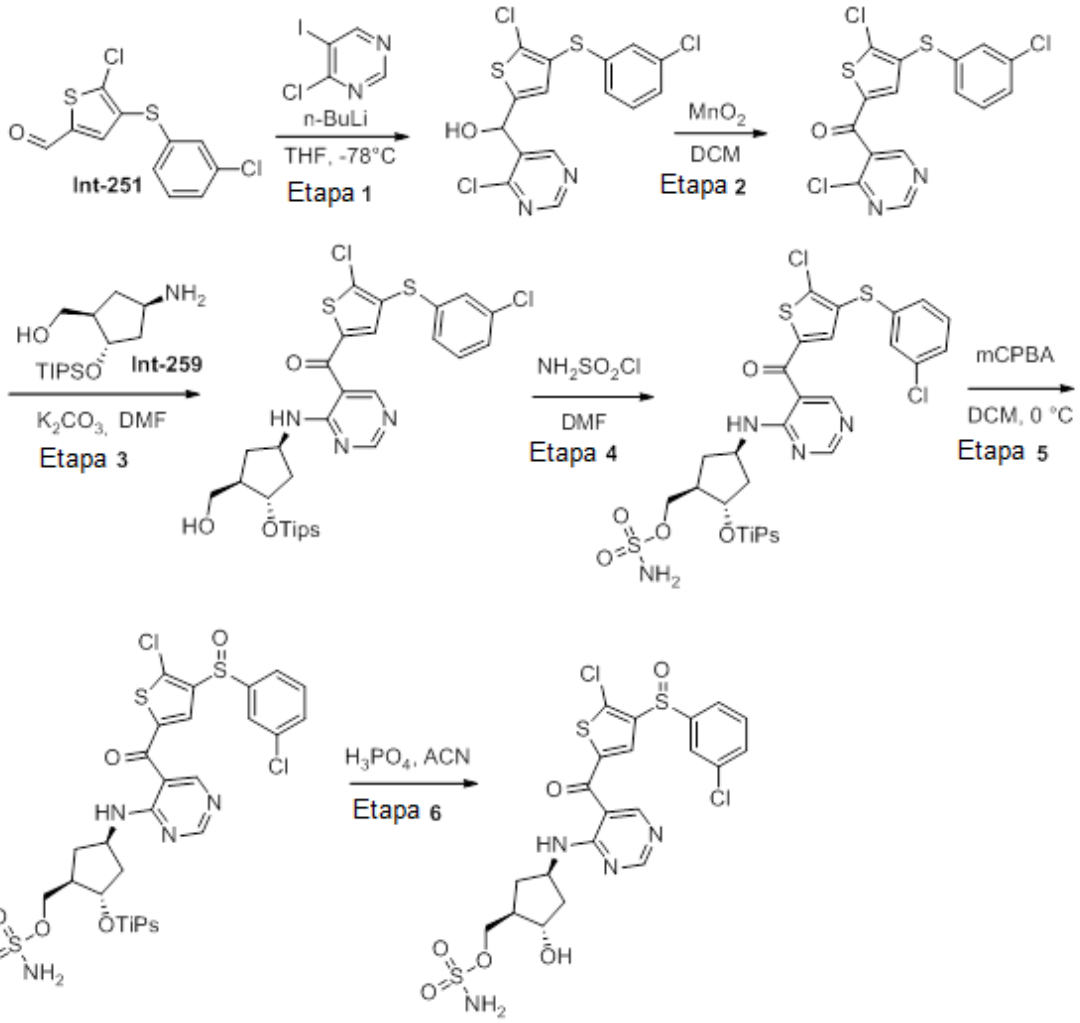
4,32–4,29 (m, 1H), 3,64–3,54 (m, 2H), 2,46–2,43 (m, 1H), 2,20–2,15 (m, 2H), 1,74–1,72 (m, 1H), 1,28–1,23 (m, 1H), 1,07 (s, 21H), 0,89 (s, 9H), 0,05 (s, 6H).

Etapas 4, 5 y 6: [(1R,2S,4R)–2–Hidroxi–4–({5–[5–(fenilsulfonil)–2–furoil]pirimidin–4–il}amino)ciclopentil]metil sulfamato

Las Etapas 4, 5 y 6 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 198, las etapas 1, 2 y 3 para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,8, 9,1 Hz, 1H); LCMS: (FA) M+1 523,2

Ejemplo 200: [(1R,2S,4R)–4–{[5–({5–Cloro–4–[(R)–(3–clorofenil)sulfinil]–2–tienil}carbonil)pirimidin–4–il]amino}–2–hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)–4–{[5–({5–cloro–4–[(S)–(3–clorofenil)sulfinil]–2–

tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-94



Etapas 1-4: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Cloro-4-(3-clorofenil)sulfinil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

Las Etapas 1, 2, 3 y 4 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 198, las etapas 1, 2, 3 y 4 a partir de Int-251 para

obtener el compuesto del título. La Etapa 5 se realizó como se describe más abajo.

Etapa 5: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[5-Cloro-4-(3-clorofenil)sulfinil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato

Una solución de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(3-clorofenil)sulfanil-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metil sulfamato (268,0 mg, 0,3662 mmol) en DCM (46,946 mL, 732,39 mmol) bajo argón se enfrió a 0 °C con baño de aceite. En general, ácido m-cloroperbenzoico (157,2 mg, 0,701 mmol) se añadió en 15-20 mg (~0,2 equiv.) porciones durante 3 h hasta que la reacción estuviera casi completa por LCMS y TLC. La reacción se diluyó con DCM y se añadió $NaHCO_3$ saturado. La reacción se extrajo 3 veces con DCM. Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 al 100% de EtOAc en hexano) para dar 136 mg (50%) del compuesto del título en forma de un aceite anaranjado. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,69 – 8,64 (m, 2H), 8,24 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,81 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,69 –

7,59 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,08 – 3,94 (m, 2H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,27 – 2,15 (m, 1H), 2,05 – 1,93 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H), 1,09 – 0,96 (m, 18H); LCMS (AA): m/z = 747,2/749,2 (M+H).

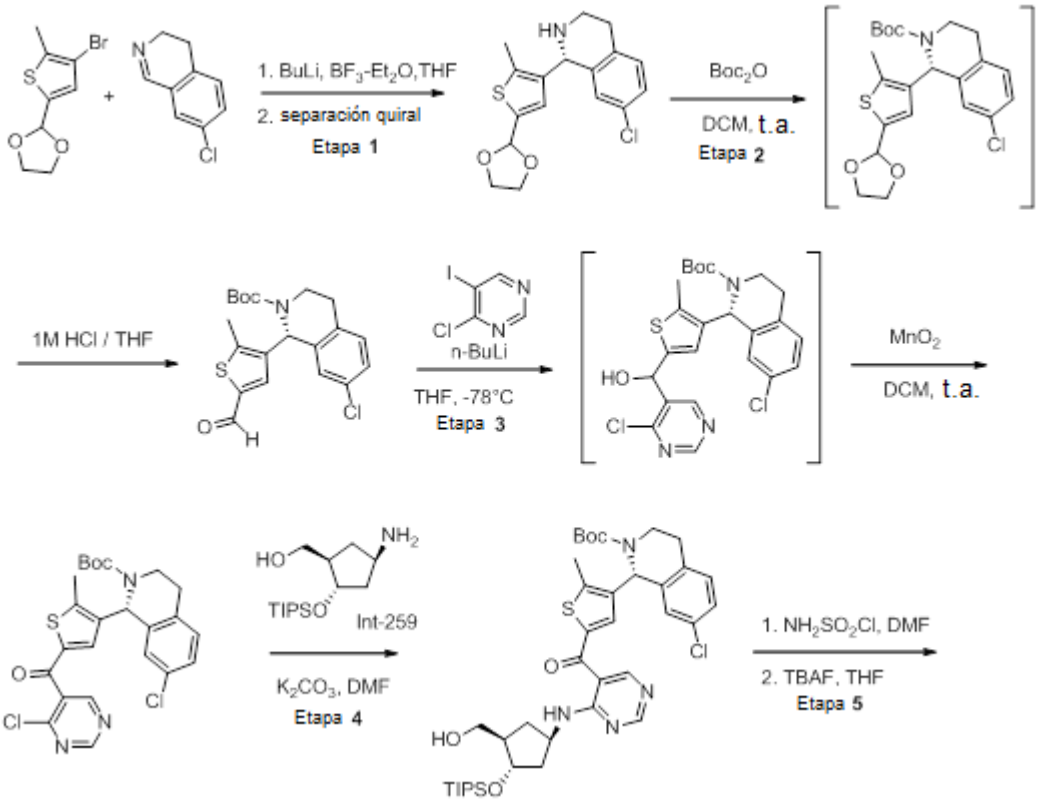
Etapa 6: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(R)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato y [(1R,2S,4R)-4-{[5-({5-Cloro-4-[(S)-(3-clorofenil)sulfinil]-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato

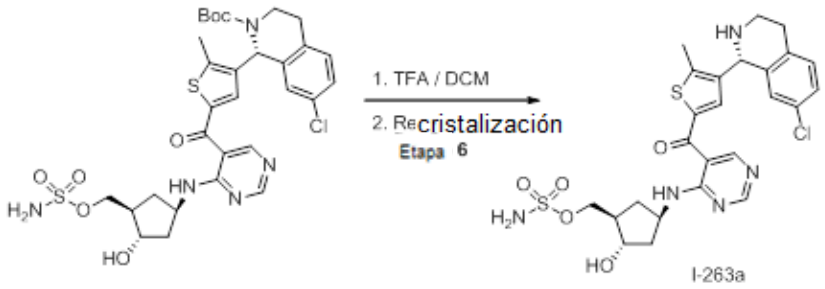
La Etapa 6 se realizó de una manera análoga al Ejemplo 133, etapa 8 para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 2H), 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)); LCMS: (AA) M+1 591,1/593,1

Los compuestos enumerados en la siguiente tabla se prepararon de un modo similar a los descritos con anterioridad a partir de los materiales de partida enumerados:

Material de partida	**Compuesto N.°**
Int-253	I-122
Int-254	I-28
Int-255	I-69
Int-256	I-68

Ejemplo 201: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-Cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-263a Forma 1





Etapa 1: (1S)-7-Cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina y (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina

A una solución de 2-(4-bromo-5-metil-2-tienil)-1,3-dioxolano (90,3 g, 362 mmol) en THF (500 mL) se añadió gota a gota 2,50 M de n-BuLi (193 mL, 483 mmol) a -78 °C bajo una atmósfera de N_2 y la mezcla se dejó agitar a -78°C durante 20 min. Otro recipiente de reacción se cargó con 7-cloro-3,4-dihidroisoquinolina (40 g, 242 mmol) y los contenidos se disolvieron en THF (1,3L). A ello solución se añadió gota a gota BF_3-Et_2O (32,8 mL, 265,7 mmol) a -30 °C y la solución se dejó agitar durante 10 min. A la mezcla se añadió gota a gota la mezcla litiada previa por medio de una cánula y la mezcla resultante se dejó agitar a -30 °C durante 30 min. Luego la mezcla de reacción se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó

durante 1 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (500 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El procedimiento anterior se realizó en la misma escala dos veces más. Los residuos de todos los tres procedimientos se combinaron y se purificaron por cromatografía en el gel de sílice eluyendo con gradiente de 85/15 a 0/100 de pentano/EtOAc para proporcionar un sólido amarillo. El sólido resultante se lavó con pentano para proporcionar la mezcla racémica (110 g, 45%) en forma un sólido amarillo. La mezcla racémica se separó en los enantiómeros individuales componentes por cromatografía quiral (SFC: CHIRALPAK AD 50x300mm con 35/65 0,1% NH_4OH en MeOH/CO_2, 200 mL/min, 10MPa) para obtener 51,5 g (99,7% ee) de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como primer eluato (tiempo de retención 3,7 min, LCMS: (AA) M+1 336,0) y 50,0g (99,7% ee) de (1S)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina como segundo eluato (tiempo de retención 4,8 min, LCMS: (AA) M+1 336,0).

Etapa 2: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metil-3-tienil]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina (48 g, 142 mmol) en DCM (700 mL) se añadió Boc_2O (34 g, 156 mmol). La reacción se dejó agitar durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró y se concentró al vacío. En forma opcional, (R)-1-(5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-metiltiofen-3-il)-7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato puede ser aislado en esta etapa. El residuo se disolvió en THF (720 mL) y 1,0 M de HCl en H_2O (360 mL, 360 mmol) se añadió a la solución. La reacción se dejó agitar durante 1 h a 25°C. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (600 mL) y se concentró al vacío para remover THF. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (600 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 330 g, eluyendo con gradiente de 95/5 a 85/15 de pentano/EtOAc) para proporcionar 54g (81%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 9.64 (s, 1 H) 7.06 - 7.24 (m, 3 H) 6.94 (s, 1 H) 6.30 (s, 1 H) 4.05 – 4.20 (m, 1 H) 3.07 - 3.13 (m, 1 H) 2.90 - 3.04 (m, 1 H) 2.70 – 2.78 (m, 1 H) 2.66 (s, 3 H) 1.50 (s, 9 H).El solvente puede comprender de forma

alternativa cualquiera o más de diclorometano, THF, MeTHF, y metiléter de tert-butilo. El solvente o sistema de solventes para la reacción con Boc_2O puede ser el mismo que o diferente del solvente o sistema de solventes para la reacción con HCl.

Etapa 3: (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

Una solución de 4-cloro-5-yodopirimidina (27,85 g, 116 mmol) en THF (280 mL) se enfrió hasta -78°C con baño de hielo seco /MeOH. A la solución se añadió gota a gota 2,50 M de n-BuLi en hexano (93 mL, 233 mmol) y la mezcla se dejó agitar durante 15 min a -78°C. A la mezcla se añadió gota a gota una solución de (1R)-7-cloro-1-(5-formil-2-metil-3-tienil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo (27 g, 68,5 mmol) en THF (90 mL) a -75°C y la mezcla resultante se dejó agitar durante 10 min a -40 °C seguido por agitación durante 30 min a 26°C. La reacción se neutralizó por adición de NH_4Cl acuoso saturado (560 mL) y se extrajo con EtOAc (600 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 90g de un aceite marrón que se usó sin ulterior purificación. Este paso también se puede realizer usando un intercambio de magnesio-

halógeno (tal como complejo de cloruro de isopropilmagnesio-cloruro de litio). El solvente para esta transformación puede en forma alternativa comprender MeTHF. Esta reacción también puede realizarse de 0˚C a temperatura ambiente. La mezcla cruda se dividió en tres porciones (30g, 59 mmol cada una) y cada porción se disolvió en DCM (500 mL). Óxido de manganeso (IV) (86,7 g, 1 mol) se añadió a cada solución y las reacciones se dejaron agitar a 30 °C durante 4 h, en cuyo momento se combinaron y se filtraron a través de un taco de Celite. La torta filtrante se enjuagó con DCM/MeOH (100/1, 500 mL x 3). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con un gradiente de 90/10 a 85/15 de pentano/EtOAc para proporcionar 40g (58% en 2 etapas) del compuesto del título en forma de a sólido amarillo claro. La oxidación de (1R)-7-cloro-1-(5-((4-cloropirimidin-5-il)(hidroxi)metil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de ter-butilo tam se puede llevar a cabo usando condiciones de reacción de TEMPO/NaClO. LCMS: (AA) M+Na 522.6.

Etapa 4: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-(4-cloropirimidin-5-carbonil)-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo (25,0 g, 49,6 mmol) en DMF (50,0 mL, 646 mmol) se añadió [(1R,2S,4R)-4-amino-2-triisopropilsililoxi-ciclopentil]metanol (Int-259, 18,5 g, 64,3 mmol) seguido por K_2CO_3 (17,2 g, 124 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se dejó agitar durante 5 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío para remover DMF. Al residuo se añadió 400 mL de agua y la mezcla se extrajo con EtOAc (400 mL x4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con gradiente de 80/20 a 50/50 de hexano/EtOAc. El subproducto con fracciones se purificó por cromatografía en columna ISCO varias veces. Las fracciones de producto puro se combinaron y se concentraron al vacío para proporcionar 32,6 g (84%) del compuesto del título en forma de sólido amorfo amarillo claro. Esta reacción también puede realizarse con bases tales como una o más de TEA, DIEA, NMM, y Piridina. Otros solventes también pueden utilizarse para esta transformación tales como DMF, THF, DCM, tolueno, acetato de etilo, ACN, DME, NMP, Dioxano, y DMSO. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,55 (s, 1 H) 8,44

(s, 1 H) 8,21 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,23 – 7,30 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,06 (br s, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 4,61 – 4,74 (m, 2 H) 4,18 – 4,24 (m, 1 H) 3,95 – 4,03 (m, 1 H) 3,33 – 3,43 (m, 2 H) 3,09 – 3,20 (m, 1 H) 2,78 – 2,86 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,27 (dt, J=12,92, 8,09 Hz, 1 H) 1,88 – 1,98 (m, 2 H) 1,68 – 1,79 (m, 1 H) 1,41 (s, 9 H) 1,19 – 1,26 (m, 1 H) 0,99 – 1,05 (m, 21 H). LCMS: (AA) M+1 755,3.

Etapa 5: (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo

A una solución de (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-triisopropilsililoxi-ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo (32,5 g, 41,7 mmol) en DMF (100 mL, 1,29 mol) se añadió cloruro de sulfamoílo (10,1 g, 84,5 mmol) a 0 °C con baño de hielo/agua y la reacción se dejó agitar durante 5 min a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C con baño de hielo/agua y se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso. La mezcla resultante se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se

secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en THF (200 mL) y TBAF–hidrato (17,0 g, 63,7 mmol) se añadió a la solución a temperatura ambiente. La reacción se calentó luego hasta 40 °C y se dejó agitar durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de agua (500 mL) y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con un gradiente de 100/0 a 95/5 de EtOAc/MeOH. Las fracciones mixtas se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 99/1 de EtOAc/MeOH. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío para dar 30,0 g (88%) del compuesto deseado en forma de un sólido amorfo amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO–d6) δ ppm 8,57 (s, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,17 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,43 (s, 2 H) 7,23 – 7,31 (m, 2 H) 7,13 (s, 1 H) 7,07 (br s, 1 H) 6,33 (s, 1 H) 4,87 (br d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,60 – 4,72 (m, 1 H) 3,88 – 4,11 (m, 4 H) 3,09 – 3,21 (m, 1 H) 2,77 – 2,86 (m, 2 H) 2,59 (s, 3 H) 2,22 – 2,32 (m, 1 H) 2,03 – 2,14 (m, 1 H) 1,87 – 1,96 (m, 1 H) 1,68 – 1,77 (m, 1 H) 1,41 (s, 9 H) 1,22 – 1,30 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 678,2.

Etapa 6: [(1R,2S,4R)–4–[[5–[4–[(1R)–7–Cloro–1,2,3,4–

tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-263a Forma 1

Un recipiente de base redonda de 2 L se cargó con (1R)-7-cloro-1-[5-[4-[[(1R,3S,4R)-3-hidroxi-4-(sulfamoiloximetil)ciclopentil]amino]pirimidin-5-carbonil]-2-metil-3-tienil]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de ter-butilo (47,4 g, 58,0 mmol) y el contenido se disolvió en DCM (50,0 mL). La mezcla se enfrió a 0 °C con baño de hielo/agua y luego TFA (50,0 mL, 661 mmol) se añadió al recipiente de reacción. La reacción se dejó agitar durante 1h a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con DCM y la mezcla se concentró al vacío. El residuo se azeotropó con DCM dos veces. El residuo resultante se alcalinizó por adición de $NaHCO_3$ saturado acuoso y se extrajo con EtOAc (x4). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó parcialmente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3% NH_4OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. Las fracciones con el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de eluyente de columna y luego la solución se dividió en cuatro porciones. Cada porción se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 3% NH_4OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. Las fracciones con el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío. Al residuo gomoso se añadieron 200 mL de MeOH seguido por adición lenta de 1,4 L de CH_3CN y la solución resultante se dejó agitar lentamente a temperatura ambiente durante 3 días. La suspensión resultante se filtró a través de un embudo de frita de vidrio y la torta filtrante se enjuagó con CH_3CN y luego se secó al vacío a 40 °C durante 5 días para proporcionar 26,5 g del compuesto del título. El licor madre se concentró al vacío y el residuo se repurificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con solución mixta de 3% NH_4OH: 5% MeOH: 42% DCM: 50% MeCN. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron al vacío. Al residuo se añadieron 20 mL de MeOH seguido por adición de 500 mL de CH_3CN y la mezcla resultante se dejó reposar durante la noche a temperatura ambiente con agitando lenta. Después de filtrar la suspensión resultante, la torta filtrante se secó en un horno de secado a 40 °C durante 5 días para proporcionar 6,3g más del compuesto del título (total 32,8 g) en forma de I-263a Forma 1. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,16 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 6,69 – 6,71 (m, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 4,70 – 4,82 (m, 1 H) 4,11 – 4,23 (m, 3 H) 3,24 – 3,30 (m, 1 H) 2,96 – 3,12 (m,

2 H) 2,76 – 2,86 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 2,43 – 2,53 (m, 1 H) 2,20 – 2,29 (m, 1 H) 2,08 – 2,16 (m, 1 H) 1,87 (dt, J=14,87, 6,87 Hz, 1 H) 1,40 (dt, J=13,05, 9,16 Hz, 1 H). 13C RMN (101 MHz, DMSO-d6) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82. LCMS: (AA) M-1 576,4. Elemental Anal. Calc. para C25H28ClN5O5S2: C, 51,94; H, 4,88; N, 12,11. Exp: C, 51,91; H, 4,81; N, 12,15.

Los datos de XRPD se muestran en la FIG. 2. Los patrones de XRPD se recolectaron usando un difractómetro a Bruker AXS D8 Advance X-ray equipado con detector LynxEye y radiación de cobre K-alfa (Cu Kα) a 40 kV y 40 mA. Una muestra de polvo se aplastó moderadamente en el centro de un portamuestras haciendo una superficie lisa para la medición por difracción. Se usó un portamuestras de 50 mm de diámetro de polimetilmetacrilato. La muestra se corrió como un barrido continuo de 2,9° a 29,6° 2θ usando ángulos acoplados bloqueados 2θ/θ con tamaño de paso de 0,025° 2θ y tiempo de recopilación de datos de 0,4 segundos por paso. Todo el análisis de datos se realizó usando software DIFFRAC.EVA (versión 2.1) (Bruker AXS).

Los instrumentos usados para corridas de muestras de DSC y TGA eran de TA Instruments, modelo DSC Q200 o Q2000, y modelo TGA Q500 o Q5000.

Para la DSC, la muestra (1 a 2 mg) se selló en un plato de aluminio con tapa perforada. La muestra se calentó de 25 °C a 350 °C con una velocidad de caída de 10°C/min, mientras que la purga de la muestra de nitrógeno se mantuvo constante a 50 mL/min. Los datos se recopilaron usando Thermal Advantage software para serie Q (versión 5.3.5) y el análisis de datos se realizó usando Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

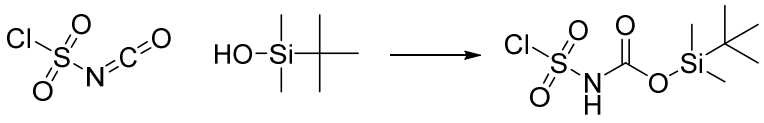
Para TGA, la muestra (5 a 10 mg) en un plato de platino abierto se calentó de 25°C a 350°C a una velocidad de caída de 10°C/min con una purga de muestra de nitrógeno de 60 mL/min. Los datos se recopilaron usando Thermal Advantage software para serie Q (versión 5.3.5) y el análisis de datos se realizó usando Universal Analysis 2000 (TA Instruments).

Los espectros Raman se determinaron usando un microscopio DXR Raman (Thermo Scientific) equipado con un láser de 780 nm. Una pequeña cantidad de muestra dispersa en portamuestras de aluminio se observó bajo microscopio Olympus con un aumento de objetivo 10×. Los espectros se recolectaron usando una

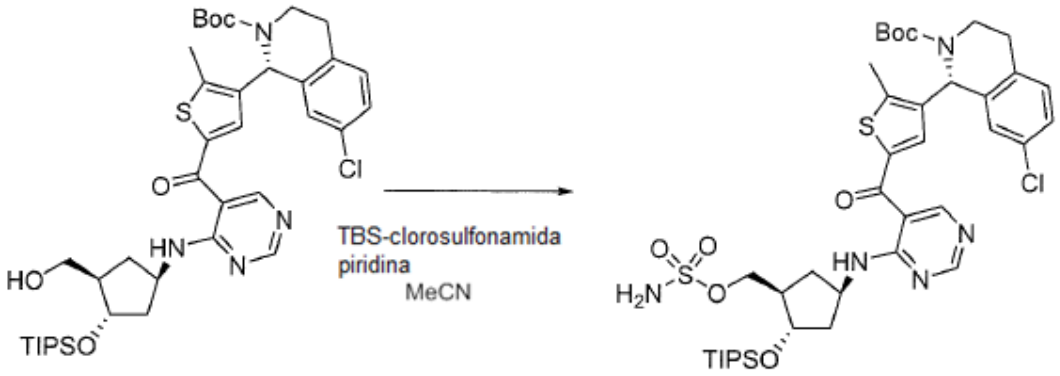
apertura de perforación de 50 μm in en el rango de número de onda de 3500 a 50 cm^{-1}. Los análisis espectrales se realizaron usando OMINIC 8 software, versión 8.3.103 (Thermo Scientific).

Los datos de DSC se muestran en la FIG. 4; TGA se muestra en la FIG. 5; y los datos de Raman se muestran en las FIGS. 6-7.

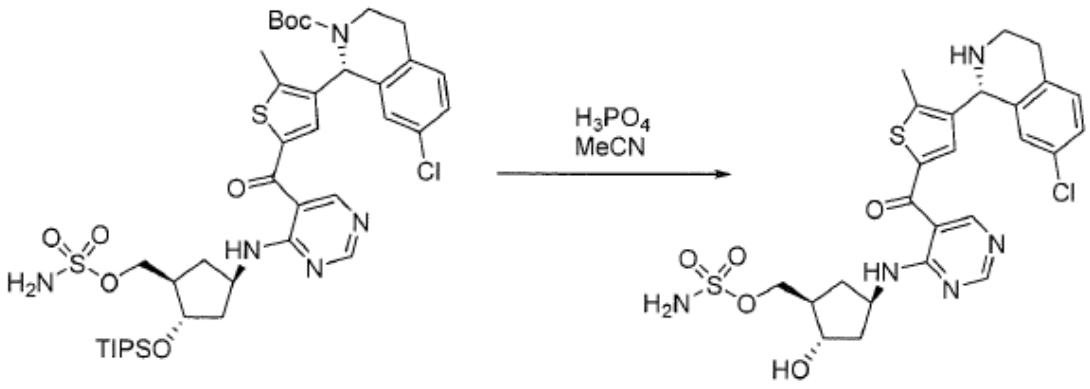
Lo que sigue es una alternativa a los **pasos 5 y 6**.



A una solución de clorosulfonil isocianato (6,67 g, 47,1 mmol) en acetonitrilo (47,1 mL, 901,8 mmol) a 0° C, añadir TBS-silanol (6,50 g, 49 mmol) mientras se mantiene una temperatura a menos de 10 °C. Agitar la mezcla a 0-10° C durante 30 min; el reactivo está listo para usar como una solución 1M en acetonitrilo. El reactivo (TBS-clorosulfonamida) es estable en solución durante 24 horas.



Se usaron solventes secos y reactivos y la reacción se llevó a cabo a atmósfera de nitrógeno. Añadir piridina (3,85 g, 48,7 mmol) a una solución de (*R*)-7-cloro-1-(5-(4-(((*1R,3R,4S*)-3-(hidroximetil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-carbonil)-2-metiltiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-carboxilato de ter-butilo (11,2 g, 15,7 mmol) en NMP (22,4 mL, 233 mmol) a 10° C. Añadir TBS-clorosulfonamida (47,1 mL, 47,1 mmol) mientras se mantiene una temperatura a menos de 15 °C. Controlar la reacción respecto de la terminación por medio de HPLC; la reacción alcanza la terminación en un lapso de 15 min. Neutralizar con bicarbonato de sodio acuoso sat. (20 mL) y agua (50 mL), extraer con acetato de etilo (50 mL). Separar la capa orgánica, lavar con salmuera (50 mL) y lavar con solvente para retirar el acetonitrilo (30 mL) por destilación. Proceder con la desprotección.



Enfriar la mezcla de (*R*)-7-cloro-1-(2-metil-5-(4-(((*1R,3R,4S*)-3-((sulfamoyloxi)metil)-4-((triisopropilsilil)oxi)ciclopentil)amino)pirimidin-5-carbonil)tiofen-3-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(*1H*)-carboxilato de ter-butilo (13,1 g, 15,7 mmol) hasta 10°C. Añadir ácido fosfórico (33,6 mL, 610 mmol) a la mezcla de reacción mientras se mantenía una temperatura a menos de 15 °C. La mezcla se calienta hasta temperatura ambiente. Controlar la reacción respecto de la terminación por medio de HPLC. La reacción alcanza la conversión completa en ~6 h. Añadir agua (50 mL) y THF (200 mL) a la mezcla de reacción. Añadir 15% de carbonato de sodio acuoso (150 mL) para ajustar el pH a 6-7. La desgasificación vigorosa se produce durante la adición – añadir a una tasa apropiada para controlar la desgasificación y espumado. Separar las fases orgánica y acuosa. Lavar la fase orgánica con salmuera (50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó parcialmente por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 35% de 3% NH_4OH, 5% de MeOH, 42% de DCM, 50% de MeCN:50% de MeCN, 50% de DCM a 50% de 3% NH_4OH, 5% de MeOH, 42% de DCM, 50% de MeCN:50% de MeCN, 50% de DCM con un gradiente. Las fracciones puras se combinaron y concentraron al vacío. El ((*1R,2S,4R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-cloro-1,2,3,4-

tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato crudo se disuelve en solución premezclada 7:1 de acetonitrilo:metanol (90 mL). La mezcla se siembra con ((*1R,2S,4R*)-4-((5-(4-((*R*)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato Forma 1 (45 mg, 0,078 mmol). La mezlca se agita durante 16h cuando se forma una suspensión. Filtrar la suspensión y lavar la torta húmeda dos veces con MeCN (20 mL, 2X). Secar hasta peso constante al vacío a 35 °C para proporcionar 4,9 g (54%) del compuesto desesado como sólido cristalino amarillo. 1H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 7,27 (s, 1 H) 7,16 (d, J=1,00 Hz, 2 H) 6,69 – 6,71 (m, 1 H) 5,22 (s, 1 H) 4,70 – 4,82 (m, 1 H) 4,11 – 4,23 (m, 3 H) 3,24 – 3,30 (m, 1 H) 2,96 – 3,12 (m, 2 H) 2,76 – 2,86 (m, 1 H) 2,60 (s, 3 H) 2,43 – 2,53 (m, 1 H) 2,20 – 2,29 (m, 1 H) 2,08 – 2,16 (m, 1 H) 1,87 (dt, J=14,87, 6,87 Hz, 1 H) 1,40 (dt, J=13,05, 9,16 Hz, 1 H). 13C RMN (101 MHz, DMSO-d6) δ 185,40, 160,24, 159,23, 157,75, 146,62, 142,44, 140,41, 138,04, 136,53, 134,47, 131,00, 129,92, 126,11, 126,08, 111,79, 71,29, 70,46, 54,59, 48,74, 45,88, 42,10, 40,58, 33,95, 28,42, 13,82.

Ejemplo 201B: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-263a Forma 3

A una solución 50 mm de amortiguador de citrato (15 mL, pH = 4,5) se le agregó ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamati anhidro (150 mg, 0,259 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se mezcla durante 5 días (agitación o barra de agitación). Se filtra y se lava la torta de filtración dos veces con agua (0,3 mL, 2X). Se seca a peso constante al vacío a 30 °C para proporcionar 51 mg (34 %) del compuesto deseado como un cristal amarillo claro ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato hidratado Forma 3.

Ejemplo 202: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-Cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-257b Forma 1

{(1R,2S,4R)-4-[(5-{[4-(7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-

il)-5-metil-2-tienil]carbonil}pirimidin-4-il)amino]-2-hidroxiciclopentil}metil sulfamato (del Ejemplo 132, 2,5 g, 4,30 mmol) se disolvió en solución mixta de MeOH (90 mL) y DCM (10 mL). La solución se filtró a través de un filtro de jeringa y la mezcla se depositó durante 4 días. El licor madre se removió luego por pipeta, el sólido resultante se enjuagó con una pequeña cantidad de MeOH y luego se secó al vacío. El sólido se transfirió a un pequeño vial y luego se secó al vacío a 45°C durante 10 días para dar 1,56g del compuesto del título en forma de un sólido cristalino (agujas) (I-257b Forma 1). Los datos de XRPD se muestran en la FIG. 1. Los datos de DSC data para I-257b Forma 1 se muestran en la FIG. 8; TGA se muestra en la FIG. 9; y los datos de Raman se muestran en las FIGS. 10-11. Los procedimientos para la recopilación de patrón de XRPD, DSC, TGA y la espectroscopia de Raman eran como se describió con anterioridad en el Ejemplo 201. 1H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,19 (d, J=7,53 Hz, 1 H) 7,44 (s, 2 H) 7,36 (s, 1 H) 7,22 - 7,30 (m, 2 H) 6,75 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,88 (d, J=4,52 Hz, 1 H) 4,69 (sxt, J=8,08 Hz, 1 H) 4,05 - 4,17 (m, 2 H) 3,91 - 4,01 (m, 2 H) 3,78 - 3,88 (m, 1 H) 2,95 - 3,09 (m, 1 H) 2,77 (br d, J=16,69 Hz, 1 H) 2,48 (s, 3 H) 2,26 - 2,37 (m, 1 H) 2,06 - 2,17 (m, 1 H) 1,90 - 1,99 (m, 1 H) 1,70 - 1,80 (m, 1 H) 1,27 (dt, J=12,67, 9,29

Hz, 1 H). LCMS: (FA) M+1 579,1.

Ejemplo 203: [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato I-256b Forma 1

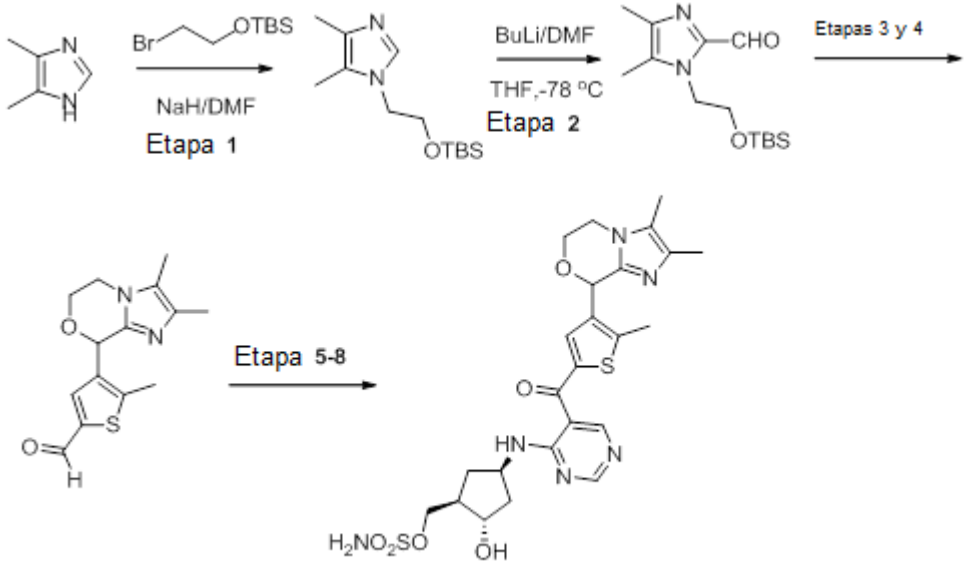
A una solución de [(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-3,4-Dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metil sulfamato (86% de, 987 mg, del Ejemplo 131) en CH_2Cl_2 (40,0 mL) se añadió lentamente hexanos (25,0 mL) para dar una suspensión blanca. A la suspensión se añadió CH_2Cl_2 gota a gota hasta la suspensión una vez que una solución se volvió transparente (10,0 mL). Después de agitar durante 19 horas a temperatura ambiente, el sólido precipitado se recolectó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de CH_2Cl_2 y Et_2O y se secó al vacío a 45 °C para obtener 799 mg de un sólido amarillo claro como I-256b Forma 1. Los datos de XRPD se muestran en la FIG. 3. Los datos de DSC se muestran en la FIG. 12 y TGA se muestran en la FIG. 13. Los procedimientos para la recopilación del patrón de XRPD, DSC y TGA eran como se describió con anterioridad en el Ejemplo 201. La pureza diastereomérica de I-256b se determinó en 92,7% de por HPLC (70/30/0,1 hexano/EtOH/DEA; 1,0 mL/min durante 60 min; usando una

columna CHIRALPAK IC (4,6 × 250 mm)): 23,3 min (diastereómero menor) y 32,1 min (diastereómero mayor, I-256b).

Ejemplo 204: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-dimetil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato

y

((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-dimetil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato I-356



Etapa 1: 1-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol

Una solución de clorhidrato de 4,5-dimetil-1H-imidazol (2,94 g, 22,2 mmol) en N,N-dimetilformamida (30,0 mL, 387 mmol) se enfrió hasta 0 °C. Hidruro de sodio (3,55 g, 88,7 mmol) se añadió lentamente y la solución se agitó durante 30 mins a 0 °C. Yoduro de potasio (4,417 g, 26,61 mmol) y (2-bromoetoxi)-ter-butildimetilsilano (6,365 g, 26,61 mmol) se añadieron y la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con metanol (3 mL) y se diluyó con agua (150 ml). La mezcla acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (3 x 70 mL). Las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% MeOH en EtOAc) para proporcionar 4,34g (77%) del compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 7,33 – 7,39 (m, 1 H) 3,87 – 3,93 (t, 2 H) 3,73 – 3,84 (t, 2 H) 2,13 – 2,18 (s, 3 H) 2,12 (s, 3 H) 0,85 (s, 9 H) -0,04 (s, 6 H).

Etapa 2: 1-(2-((ter-butildimetilsilil)oxi)etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol-2-carbaldehído

Una solución de 1-(2-{[ter-butil(dimetil)silil]oxi}etil)-4,5-dimetil-1H-imidazol (2,36 g, 9,28 mmol) en tetrahidrofurano

(100,0 mL) se enfrió hasta −78 °C. 2,50 M n-butil-litio en hexano (5,56 mL, 13,9 mmol) se añadió gota a gota, seguido por la adición gota a gota de N,N-dimetilformamida (2,03 g, 27,8 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente con agitación durante 30 minutos. La reacción se neutralizó con acético (1,11 g, 18,5 mmol) como una solución en THF (1ml). La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 60% EtOAc/hexanos) para proporcionar 2,43 g (93%) del compuesto del título en forma de un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9,56 – 9,70 (m, 1 H) 4,37 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 3,88 (t, J=5,27 Hz, 2 H) 2,25 (s, 4 H) 2,24 (s, 3 H) 0,79 (s, 10 H) −0,13 (s, 6 H).

Etapas 3 y 4: 4-(2,3-dimetil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído

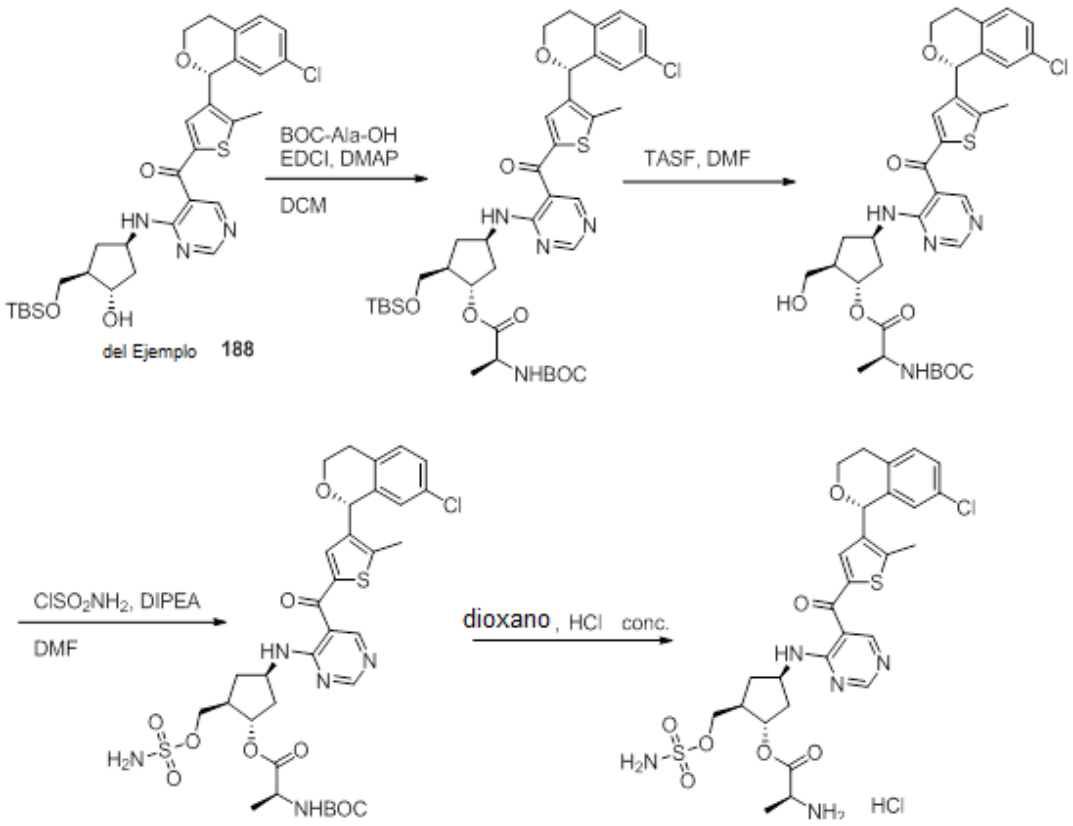
Etapas 3 y 4 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 96,** etapas 1 y 2.

Etapas 5-8: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((R)-2,3-dimetil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil

sulfamato y ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-((S)-2,3-dimetil-6,8-dihidro-5H-imidazo[2,1-c][1,4]oxazin-8-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato

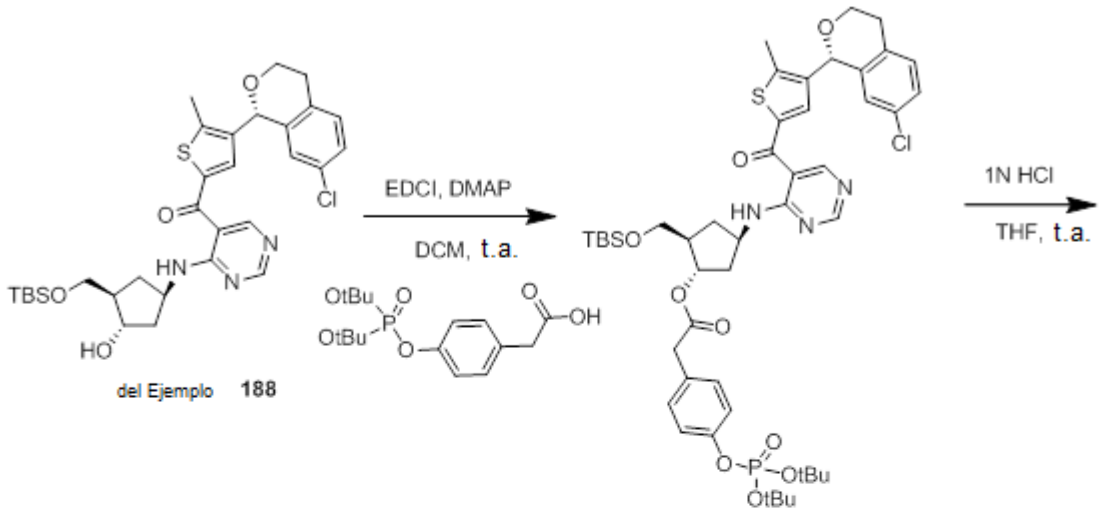
Las Etapas 5, 6, 7 y 8 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 132, etapas 7, 8, 9 y 10. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,42 (d, J=1,00 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 4,73 – 4,85 (m, 1 H) 4,31 – 4,39 (m, 1 H) 3,95 – 4,23 (m, 6 H) 2,45 – 2,57 (m, 4 H) 2,24 – 2,32 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,86 – 1,97 (m, 1 H) 1,43 (m, 1 H). LCMS (AA) M+1 563

Ejemplo 205: **[(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentil] (2S)-2-aminopropanoato; clorhidrato I-362**



Este compuesto se preparó de una manera análoga al Ejemplo 188, etapas 3 a 6, usando Boc-Ala-OH en vez de Boc-Val-OH en la etapa 3. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 - 8,55 (m, 2H), 8,39 - 8,28 (m, 3H), 7,2 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 - 7,22 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11 - 5,05 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,20 - 3,74 (m, 11H, los protones se superponen con pico amplio de H_2O ácida), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,08 - 2,95 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,81 - 2,71 (m, 1H), 2,48 (m, 5H), 2,38 - 2,29 (m, 1H), 2,15 - 2,02 (m, 2H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, J=7,3 Hz, 3H); LCMS: (AA) M+1 579,1

Ejemplo 206: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentil] (2S)-2-aminopropanoato; clorhidrato I-364



Etapa 1: [(1S,2R,4R)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil]-2-(4-diter-butoxifosforiloxifenil)acetato

A una solución de (4-{[(1R,3R,4S)-3-({[ter-butil(dimetil)silil]oxi}metil)-4-hidroxiciclopentil]amino}pirimidin-5-il){4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}metanona (del Ejemplo 188, 300,0 mg, 0,49 mmol) en DCM (15,0 mL, 234 mmol) se añadieron ácido 2-(4-diter-butoxifosforiloxifenil)acético (202 mg, 0,59 mmol), DMAP (59,7 mg, 0,49 mmol) y clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (131 mg, 0,68 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se dejó agitar durante 4 h. Las sustancias volátiles se removieron al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc (120 mL). La solución resultante se lavó con 0,3N HCl (70 mL) dos veces seguido por $NaHCO_3$ saturado y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO eluyendo con gradiente de 90/10 a 60/40 DCM/EtOAc para dar 181mg del compuesto del título en forma de un sólido amorfo blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm 8,61 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,17 (d, *J*=7,28 Hz, 1 H) 7,34 (s, 1 H) 7,20 – 7,30 (m, 4 H) 7,11 (d, *J*=8,16 Hz, 2 H) 6,73 (s, 1 H) 5,90 (s, 1 H) 4,93 – 5,00 (m, 1 H) 4,56 – 4,67 (m, 1 H) 4,07 – 4,16 (m, 1 H) 3,77 – 3,87 (m, 1 H) 3,48 – 3,68 (m, 4 H) 2,95 – 3,07 (m, 1 H) 2,75 (br d, *J*=17,19 Hz, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,19 – 2,29 (m, 1 H) 2,13 (br d, *J*=3,76 Hz, 1 H) 1,94 – 2,03 (m, 1 H)

1,82 – 1,92 (m, 1 H) 1,42 (s, 18 H) 1,29 – 1,39 (m, 1 H) 0,83 (s, 9 H) 0,00 (d, *J*=1,88 Hz, 6 H).

Etapa 2: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(hidroximetil)ciclopentil] 2-(4-diter-butoxifosforiloxifenil)acetato

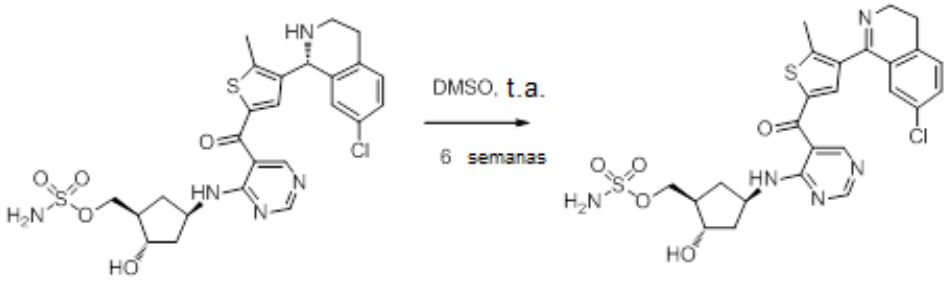
A una solución de [(1S,2R,4R)-2-[[ter-butil(dimetil)silil]oximetil]-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil] 2-(4-diter-butoxifosforiloxifenil)acetato (180 mg, 0,19 mmol) en THF (3,0 mL) se añadió 1N HCl (3,0 mL, 3,0 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se dejó agitar durante 2 h. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (60 mL). La capa acuosa luego se saturó por adición de NaCl sólido y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (60 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice ISCO eluyendo con gradiente de 50/50 a 90/10 EtOAc/DCM para dar 112 mg de producto en forma de sólido incoloro amorfo. LCMS: (AA) M+1 826,3.

Etapa 3: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentil] 2-(4-fosfonooxifenil)acetato

A una solución de [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(hidroximetil)ciclopentil] 2-(4-diter-butoxifosforiloxifenil)acetato (120 mg, 0,15 mmol) en DMF (2,0 mL, 26 mmol) se añadió cloruro de sulfamoílo (36,0 mg, 0,30 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se dejó agitar durante 5 min. La reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (x3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en DCM (10 mL). A la solución se añadió TFA (2 mL, 26,5 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío y el residuo se secó al vacío. El residuo resultante se purificó por HPLC preparativa para dar 43 mg del compuesto del título en forma de off-sólido amorfo blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,62 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,14 – 7,23 (m, 6 H) 6,74 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,05 – 5,12 (m, 1 H) 4,68 – 4,79 (m, 1 H) 4,12 – 4,25 (m, 3 H) 3,92 (td, *J*=10,79, 3,76 Hz, 1 H) 3,60 (s,

2 H) 3,01 – 3,12 (m, 1 H) 2,74 – 2,84 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,37 – 2,49 (m, 2 H) 2,16 – 2,26 (m, 1 H) 1,89 – 2,00 (m, 4 H) 1,43 – 1,56 (m, 1 H). LCMS: (FA) M+1 793,1.

Ejemplo 207: ((1R,2S,4R)-4-((5-(4-(7-cloro-3,4-dihidroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbonil)pirimidin-4-il)amino)-2-hidroxiciclopentil)metil sulfamato I-360



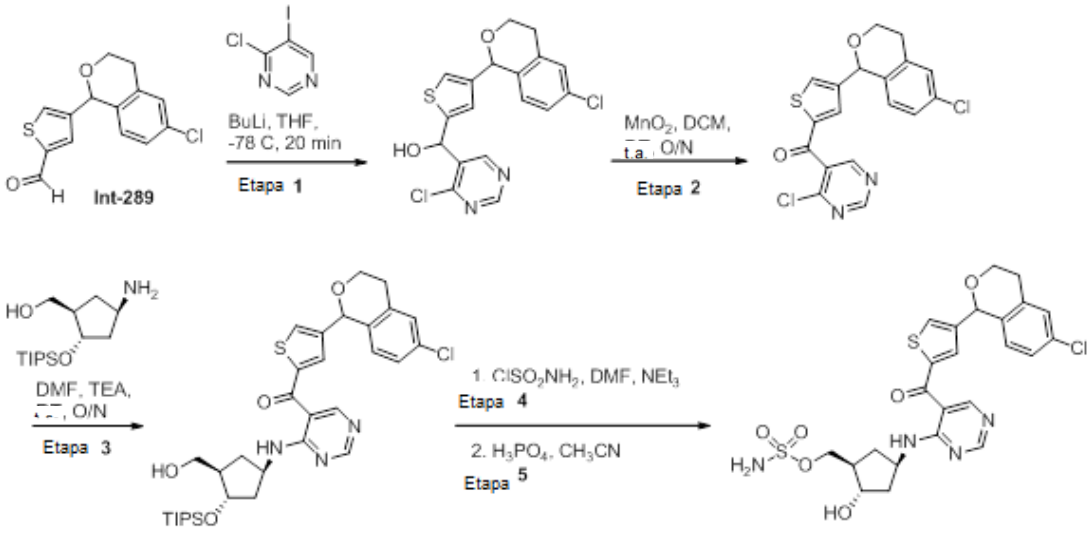
Una solución de [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloro-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato (I-263a del Ejemplo 133, 250 mg, 0,43 mmol) en dimetilsulfóxido (5,0 mL) se agitó a temperatura ambiente durante seis semanas. La mezcla resultante se purificó directamente por HPLC preparativa (Phenomenex AXIA C_{18}, 250 x 21,2 mm, 5 micrones, modificador de acetato de amonio) para proporcionar el compuesto del título en forma de un polvo blanco pálido (86mg, 35%) ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,46 – 7,51 (m, 1 H) 7,34 – 7,40 (m, 1 H) 7,11 – 7,15 (m, 1 H) 4,76 – 4,85 (m,

1 H) 4,13 - 4,26 (m, 3 H) 3,81 - 3,92 (m, 2 H) 2,81 - 2,93 (m, 2 H) 2,42 - 2,56 (m, 4 H) 2,12 - 2,33 (m, 2 H) 2,00 (s, 1 H) 1,89 - 1,98 (m, 1 H) 1,35 - 1,53 (m, 1 H) LCMS (AA): *m/z* = 576,1 (M+H)

Ejemplo 208: **[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato**

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-357



Etapas 1-5:

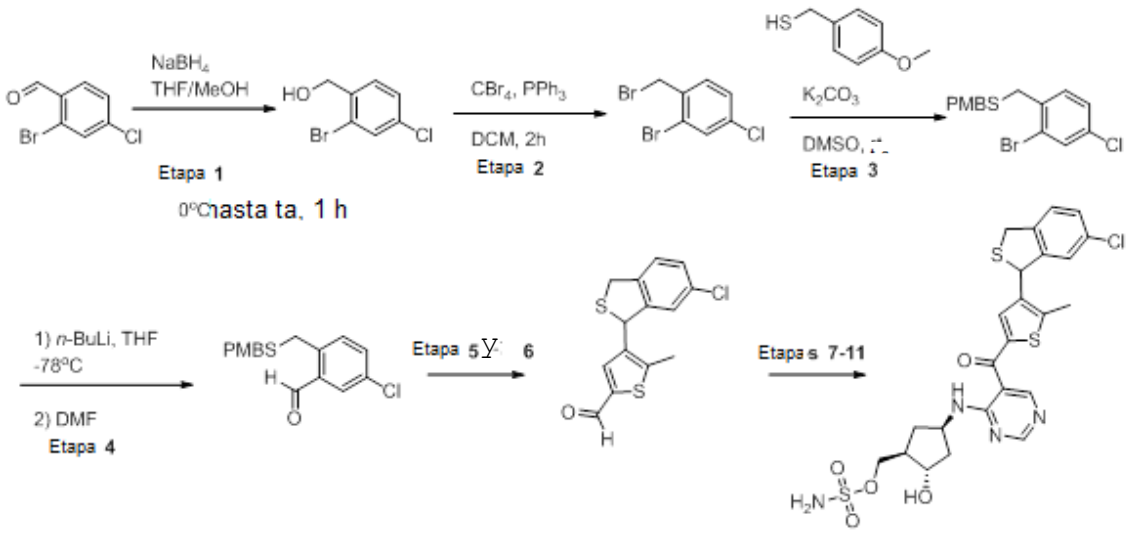
Int-289 se preparó a partir de ácido 2-bromo-5-

clorofenilacético de una manera análoga a la empleada para producir Int-171. Los compuestos del título se prepararon luego de una manera análoga al Ejemplo 173, empleando condiciones C en la Etapa 3, condiciones B en la etapa 4 y condiciones D en la etapa 5. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,13 - 7,18 (m, 1 H) 6,88 - 6,93 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,07 - 4,25 (m, 4 H) 3,88 - 3,97 (m, 1 H) 2,98 - 3,07 (m, 1 H) 2,81 - 2,91 (m, 1 H) 2,47 - 2,57 (m, 1 H) 2,23 - 2,33 (m, 1 H) 2,12 - 2,23 (m, 1 H) 1,88 - 2,04 (m, 1 H) 1,39 - 1,49 (m, 1 H). LCMS: (AA) M+1 565,1

Ejemplo 209: [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-359a

y

[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-359b



Etapa 1: (2-bromo-4-cloro-fenil)metanol.

A una solución de 2-bromo-4-cloro-benzaldehído (10,1 g, 46,1 mmol) en tetrahidrofurano (101 mL) y metanol (50,6 mL) a 0 °C bajo argón se añadió tetraborhidrato de sodio (2,31 g, 60,9 mmol). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1h. La mezcla se evaporó hasta sequedad y se dividió en agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 10,0 g (98%) del compuesto del título en forma de un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400MHz, CDCl3) δ 7,57 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,33 (dd, J=2,0, 8,3 Hz, 1H), 4,73 (d, J=6,0 Hz, 2H), 1,95 (t, J=6,1 Hz, 1H).

Etapa 2: 2-bromo-1-(bromometil)-4-cloro-benceno

(2-bromo-4-cloro-fenil)metanol (10,0 g, 45,2 mmol) y tetrabromuro de carbono (19,5 g, 58,7 mmol) se disolvieron en cloruro de metileno (207 mL), luego trifenilfosfina (16,6 g, 63,2 mmol) se añadió. La reacción se agitó a temperatura ambiente bajo argón durante 3 horas. A la solución resultante se añadió 250 mL hexano, resultando en un precipitado blanco. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El aceite resultante se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 1% de EtOAc en hexano) para proporcionar 15,57 g del compuesto del título en forma de un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 7,82 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,70 - 7,63 (m, 1H), 7,50 (dd, J=2,3, 8,3 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H).

Etapa 3: 2-bromo-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benceno

A una solución de 2-bromo-1-(bromometil)-4-clorobenceno (12,8 g, 43,2 mmol) en dimetilsulfóxido (31,3 mL) se añadió p-metoxi-α-toluenotiol (7,66 g, 6,92 mL, 49,7 mmol) y carbonato de potasio (11,900 g, 86,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se

vertió en agua (200 mL) y se extrajo con DCM (2 x 75 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 15% de EtOAc en hexano) dio como resultado el compuesto del título (11,0 g, 71%) as a aceite amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 7,74 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,45 – 7,38 (m, 2H), 7,24 – 7,19 (m, 2H), 6,89 – 6,85 (m, 2H), 3,75 – 3,70 (m, 5H), 3,68 (s, 2H).

Etapa 4: 5-cloro-2-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benzaldehído.

2-bromo-4-cloro-1-[(4-metoxifenil)metilsulfanilmetil]benceno (11,0 g, 30,7 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (108 mL) y se enfrió hasta -78 °C bajo argón. Una solución de 2,50 M de n-butil-litio en hexano (13,5 mL, 33,8 mmol) se añadió gota a gota, manteniendo la temperatura a menos de -70 °C y la mezcla rojo oscura resultante se agitó durante 10 minutos. N,N-dimetilformamida (4,76 mL, 61,5 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante 1,25 horas en el baño frío. La mezcla de reacción anaranjada se neutralizó con agua y se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na2SO4, se filtró y se evaporó. La purificación por

cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 20% de EtOAc en hexano) dio como resultado 4,97 g (53%) del compuesto del título en forma de un aceite amarillo. 1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 10,20 (s, 1H), 7,83 (d, J=2,5 Hz, 1H), 7,66 (dd, J=2,4, 8,2 Hz, 1H), 7,42 (d, J=8,3 Hz, 1H), 7,22 – 7,17 (m, 2H), 6,88 – 6,84 (m, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,67 (s, 2H); LCMS: (AA) M+1 329,1

Etapas 5 y 6: 4-(6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il)-5-metil-tiofen-2-carbaldehído.

Etapas 5 y 6 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 96,** etapas 1 y 2.

Etapas 7-11: [(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1R)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

y

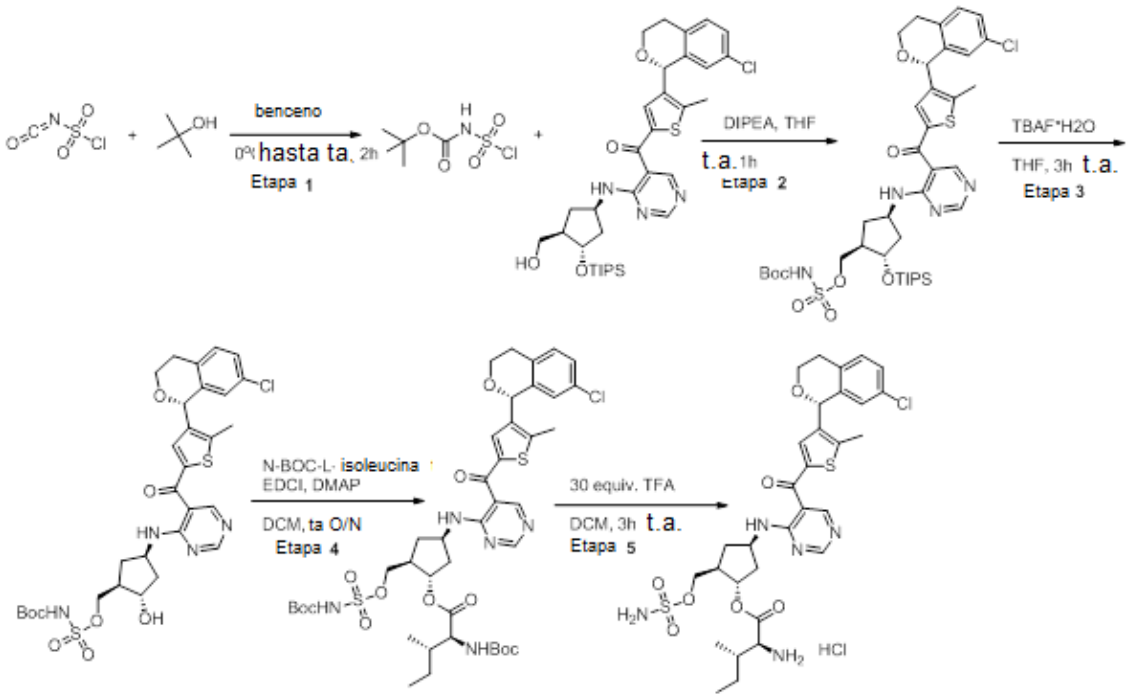
[(1RS,2SR,4RS)-4-[[5-[4-[(1S)-6-cloro-1,3-dihidro-2-benzotiofen-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

Las Etapas 7–11 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 173, etapas 1–5. La base/solvente usados en la etapa 9 era K_2CO_3/DMF. Etapa 10 se corrió en ausencia de trietilamina y la etapa 11 empleó TAS–F en THF para la desprotección final.

I–359a: ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,04 (d, J=1,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,90 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, J=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 581,1.

I–359b: ^{1}H RMN (400MHz, DMSO–d6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,05 – 7,02 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,88 (d, J=4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, J=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, J=14,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 581,1

Ejemplo 210: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentil] (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato clorhidrato I-363



Etapa 1: (clorosulfonil)carbamato de ter-butilo

A una solución de clorosulfonil isocianato (3,20 mL, 0,0360 mol) en benceno (15,0 mL) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota de ter-butilo alcohol (3,50 mL, 0,0362 mol). El baño de hielo se retiró y la mezcla resultante de tipo gel se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se

diluyó con hexanos (30 mL) y el precipitado blanco resultante se filtró y se lavó con hexanos (3 x 20 mL) para obtener 6,72 g (86%) sólido blanco. ^{1}H RMN (400MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,98 (br s, 1H), 1,58 (s, 9H).

Etapa 2: [({(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metoxi)sulfonil]carbamato de ter-butilo.

{4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}[4-({(1R,3R,4S)-3-(hidroximetil)-4-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}amino)pirimidin-5-il]metanona (el producto de Etapa 9 del Ejemplo 132, 3,907 g, 5,95 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (186 mL), luego N,N-diisopropiletilamina (4,15 mL, 23,8 mmol) y (clorosulfonil)carbamato de ter-butilo (2,57 g, 11,9 mmol) se añadió. La solución se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 horas bajo argón. La reacción se concentró al vacío. El residuo se disolvió en EtOAc (200 mL), se lavó con bicarbonato saturado (2 x 250 mL), salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 5% MeOH en

DCM) dio 4,84 g espuma amarilla. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 11,77 (br s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,17 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,28 - 7,22 (m, 2H), 6,74 - 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,78 - 4,68 (m, 1H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,22 - 4,06 (m, 3H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,80 - 2,72 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,39 - 2,29 (m, 1H), 2,26 - 2,16 (m, 1H), 2,00 - 1,91 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,39 - 1,34 (m, 9H), 1,31 - 1,22 (m, 1H), 1,09 - 0,96 (m, 24H); LCMS: (AA) M+1 835,5

Etapa 3: ({[(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-hidroxiciclopentil]metoxi}sulfonil)carbamato de ter-butilo

[({(1R,2S,4R)-4-{[5-({4-[(1R)-7-cloro-3,4-dihidro-1H-isocromen-1-il]-5-metil-2-tienil}carbonil)pirimidin-4-il]amino}-2-[(triisopropilsilil)oxi]ciclopentil}metoxi)sulfonil]carbamato de ter-butilo (5,37 g, 5,95 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (65,0 mL). To la solución amarilla se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio hidrato (4,04 g, 14,5 mmol) en tetrahidrofurano (65,0 mL) a temperatura ambiente y la solución roja resultante se agitó durante 3

horas a temperatura ambiente bajo argón. La reacción se neutralizó por adición de agua (125 mL) y se extrajo con EtOAc (3 x 125 mL). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (250 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 8% MeOH en DCM) dio 2,77 g (68%) como sólido amarillo. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 11,75 (br s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,3 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 – 7,22 (m, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,96 – 4,88 (m, 1H), 4,70 – 4,62 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,30 – 1,21 (m, 1H); LCMS: (AA) M+1 679,4

Etapa 4: [(1S,2R,4R)-2-(ter-butoxicarbonilsulfamoiloximetil)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil] (2S,3S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato.

A una solución de N-[[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metoxisulfonil]carbamato de

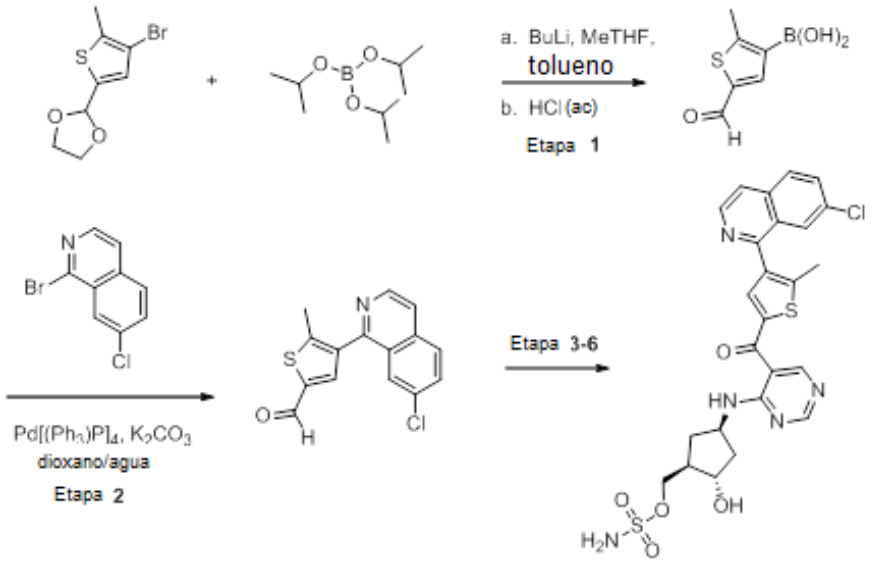
ter-butilo (4,07 mmol) en diclorometano (41 mL) se añadió N-ter-butoxicarbonil-L-isoleucina (2,39 g, 10,3 mmol),1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida clorhidrato (1,95 g, 10,2 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (1,29 g, 10,6 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas bajo argón. La reacción se concentró y se dividió en agua (150 mL) y EtOAc (250 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (100 mL) y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (10 a 100% EtOAc, se inundó con 10% MeOH en DCM; segunda purificación (eluyente: 2 a 10% MeOH en DCM) dio como resultado 2,11 g (85% puro, rendimiento general 49%) del compuesto del título en forma de a espuma amarilla. ^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 11,80 (br s, 1H), 8,60 – 8,54 (m, 2H), 8,21 – 8,14 (m, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,27 – 7,20 (m, 2H, se superpone con impureza), 6,74 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,72 – 4,62 (m, 1H), 4,30 – 4,15 (m, 2H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 3,87 – 3,78 (m, 2H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 4H, se superpone con DMSO pico), 2,39 – 2,29 (m, 2H), 2,09 – 1,88 (m, 2H), 1,87 – 1,64 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 19H), 1,28 – 1,15 (m, 1H), 0,90 – 0,73 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 892,6

Etapa 5: [(1S,2R,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-(sulfamoiloximetil)ciclopentil] (2S,3S)-2-amino-3-metil-pentanoato.

A una solución agitada de [(1S,2R,4R)-2-(ter-butoxicarbonilsulfamoiloximetil)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]ciclopentil] (2S,3S)-2-(ter-butoxicarbonilamino)-3-metil-pentanoato (2,11 g, 2,36 mmol) en diclorometano (49 mL) se añadió ácido trifluoroacético (5,35 mL, 70,8 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se dejó reposar a 4 °C durante 15 horas. La reacción se concentró, se disolvió en EtOAc (100 mL), se lavó con $NaHCO_3$ saturado (3 x 100 mL), salmuera (100 mL), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna de gel de sílice (eluyente: 100% de EtOAc para remover el subproducto, luego se cambió a 0 a 8% MeOH en DCM; se repitió la purificación 100% EtOAc, luego 0 a 4% MeOH en DCM) dio como resultado 907 mg (56%) para el compuesto del título en forma de un sólido amarillo. ^1H RMN (400MHz, DMSO-d6) δ 8,64 – 8,55 (m, 2H), 8,19 (d, J=7,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,73

– 4,61 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 3H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,16 – 3,13 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 2,10 – 1,53 (m, 5H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 1,15 – 1,08 (m, 1H), 0,91 – 0,74 (m, 7H); LCMS: (AA) M+1 692,2

Ejemplo 211: **[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-cloro-1-isoquinolil)-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-358**



Etapa 1: Ácido (5-formil-2-metiltiofen-3-il)borónico.

Un recipiente de base redonda de 2 bocas de 500 mL secado en horno bajo nitrógeno se cargó con 2-(4-bromo-5-metil-2-

tienil)-1,3-dioxolano (Int-1, 5,00g, 20,1 mmol), tolueno (32 mL) y 2-metiltetrahidrofurano (8 mL) y la mezcla se enfrió en un baño de acetona / hielo seco hasta -75 °C. Una solución 2,5 M de n-butil-litio en hexanos (24,1 mmol, 9,6 mL) se añadió lentamente durante 45 min manteniendo la temperatura interna a menos de -70 °C. Triisopropil borato (24,1 mmol, 5,54 mL) luego se añadió, manteniendo la temperatura interna a menos de -70 °C. La mezcla se calentó hasta -20 °C y se neutralizó por adición de 15 mL de 2M HCl (ac). La mezcla bifásica se vertió en agua, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para obtener un aceite ámbar. A ese aceite se añadió hexano y la mezcla se sonicó hasta completar la disolución. Luego se añadió éter dietílico y el sólido resultante se aisló por filtración al vacío para obtener el compuesto del título (83g,53%). LCMS (AA): m/z = 171,0 (M+H).

Etapa 2: 4-(7-cloroisoquinolin-1-il)-5-metiltiofen-2-carbaldehído.

Un tubo de 20 mL de microondas se cargó con ácido (5-formil-2-metil-3-tienil)borónico (300 mg, 1,76 mmol), 1-bromo-7-

cloroisoquinolina (332 mg, 1,37 mmol), 1,4-dioxano (8,1 mL), agua (2,0 mL) y carbonato de potasio (632 mg, 4,58 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos. Tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (310 mg, 0,27 mmol) luego se añadió, el recipiente de reacción se selló y la mezcla se calentó en el microondas durante 30 minutos a 100 °C. Los contenidos del recipiente de reacción se vertieron en bicarbonato de sodio saturado. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y las porciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se sometió a cromatografía ISCO eluyendo con un gradiente de hexano / acetato de etilo. Las fracciones con el producto deseado se evaporaron para dar el compuesto del título en forma de un sólido blanco, 274 mg (69%). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-d) δ ppm 9,93 (s, 1 H) 8,63 – 8,68 (m, 1 H) 7,87 – 7,92 (m, 1 H) 7,83 (s, 1 H) 7,82 (s, 1 H) 7,67 – 7,74 (m, 2 H) 2,49 (s, 3 H). LCMS (AA): m/z = 288,0 (M+H).

Etapas 3-6: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-(7-cloro-1-isoquinolil)-5-metil-tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

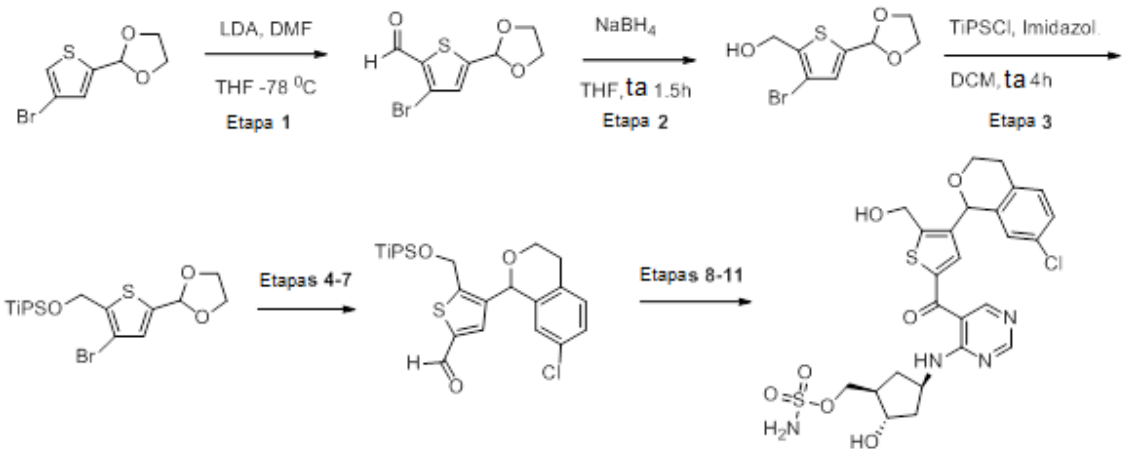
Las Etapas 3-6 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo

131, etapas 7-10 para obtener el compuesto del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,57 - 8,60 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,03 - 8,10 (m, 1 H) 7,89 - 7,95 (m, 1 H) 7,75 - 7,84 (m, 3 H) 4,77 - 4,84 (m, 1 H) 4,15 - 4,26 (m, 3 H) 2,48 - 2,58 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,14 - 2,37 (m, 2 H) 1,89 - 2,03 (m, 1 H) 1,40 - 1,51 (m, 1 H). LCMS (AA): m/z = 574,1 (M+H).

Ejemplo 212: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-366



Etapa 1: 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído

Una solución de 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano (6,1 g, 26 mmol) en tetrahidrofurano (158 mL, 1940 mmol) se enfrió hasta −78 °C. A la solución se añadió 0,8 M de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano (36,0 mL, 28,8 mmol) gota a gota por medio de una cánula. Después de agitar durante 5 min, N,N-dimetilformamida (2,41 mL, 31,1 mmol) se añadió y la mezcla de reacción se agitó a −78 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se neutralizó con NH_4Cl acuoso saturado (100 mL) y luego se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con agua (60 mL, suficiente para la disolución completa de sólido blanco) y se extrajo con EtOAc (300 mL). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (70 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 10% LiCl (70 mL) y salmuera (70 mL), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de polvo blanco (rendimiento = 5,31 g). ^1H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 9,96 (s, 1 H) 7,12 (s, 1 H) 6,11 (s, 1 H) 3,94 - 4,17 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z=262,93 (M+1).

Etapa 2: [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metanol

A una solución de 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído (0,640 g, 2,43mmol) en THF (15 mL) se añadió $NaBH_4$ (0,101 g, 2,68 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (20 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con gradiente de hexanos / EtOAc para proporcionar el compuesto del título (0,640 g) en forma de un aceite. ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,94 (s, 1 H) 5,97 (s, 1 H) 4,76 (s, 2 H) 3,61 – 4,28 (m, 4 H) LCMS (FA): m/z = 264,95 (M+1).

Etapa 3: [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metoxi-triisopropil-silano.

A una solución de [3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)-2-tienil]metanol (4,7 g, 18 mmol) en DCM (100 mL) se añadió 1H-imidazol (1,81 g, 26,6 mmol) seguido por cloruro de triisopropilsililo (4,13 mL, 19,5 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de agua (150 mL) y se

extrajo con DCM (50 mLx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de aceite incoloro (rendimiento = 5,5 g). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ ppm 6,99 (s, 1 H) 6,04 (s, 1 H) 4,87 (s, 2 H) 4,00 – 4,16 (m, 4 H) 1,04 – 1,21 (m, 21 H) LCMS (FA): m/z=421,08 (M+1).

Etapas 4-7: 4-(7-cloroisocroman-1-il)-5-(triisopropilsililoximetil)tiofen-2-carbaldehído

Las Etapas 4-7 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 119**, etapas 1-4 para obtener el compuesto del título.

Etapas 8-11: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(hidroximetil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

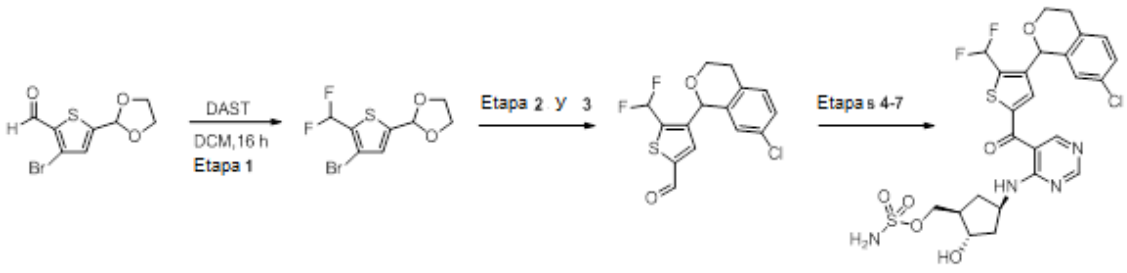
Las Etapas 8-11 se realizaron de una manera análoga al

Ejemplo 131, etapas 7-10 para dar los compuestos del título. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,66 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (d, J=1,25 Hz, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,90 - 4,98 (m, 2 H) 4,74 - 4,85 (m, 1 H) 4,65 (d, J=15,06 Hz, 1 H) 4,13 - 4,22 (m, 4 H) 3,87 - 3,94 (m, 1 H) 3,03 - 3,14 (m, 1 H) 2,75 - 2,83 (m, 1 H) 2,45 - 2,54 (m, 1 H) 2,10 - 2,30 (m, 2 H) 1,86 - 1,94 (m, 1 H) 1,41 (m, J=13,30, 9,00, 9,00, 4,40 Hz, 1 H). FA: m/z = 596 (M+H).

Ejemplo 213: **[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato**

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-361



Etapa 1: 2-[4-bromo-5-(difluorometil)-2-tienil]-1,3-dioxolano

A una solución de 3-bromo-5-(1,3-dioxolan-2-il)tiofen-2-carbaldehído (3 g, 10 mmol) en DCM (73,0 mL) se añadió trifluoruro de dietilaminoazufre (4,37 mL, 33,1 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se neutralizó por adición de $NaHCO_3$ saturado (30 mL) y se extrajo con DCM (50 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash en columna eluyendo con un gradiente de hexanos / EtOAc para obtener el compuesto del título en forma de un aceite (rendimiento = 2,7 g). ^{1}H RMN (400 MHz, CLOROFORMO-*d*) δ ppm 7,07 (s, 1 H) 6,72 – 7,01 (m, 1 H) 6,1 (s, 1 H) 4,03 – 4,16 (m, 4 H) LCMS (FA): *m/z*=287 (M+1).

Etapas 2 y 3: 4-(7-cloroisocroman-1-il)-5-(difluorometil)tiofen-2-carbaldehído

Las Etapas 2 y 3 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 96**, etapas 1 y 2 para dar el compuesto del título.

Etapas 4-7: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-7-cloroisocroman-1-il]-5-(difluorometil)tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

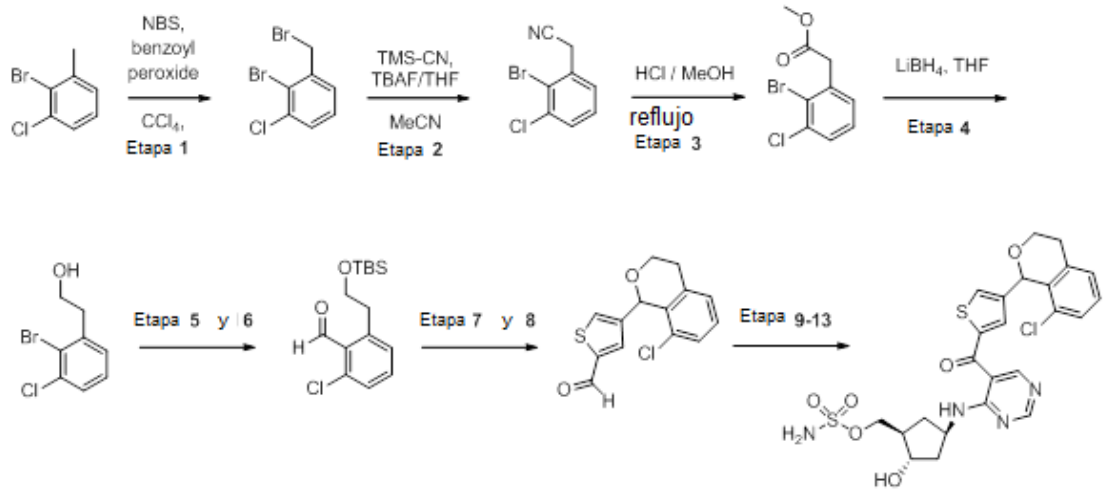
Las Etapas 4-7 se realizaron de una manera análoga al Ejemplo 131, etapas 7-10 para dar los compuestos del título en forma de una mezcla 1:1 de diastereómeros. 8,64 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (br t, J=54,59 Hz, 1 H) 7,06 - 7,19 (m, 1 H) 6,78 (d, J=8,53 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,73 - 4,83 (m, 1 H) 4,09 - 4,25 (m, 4 H) 3,87 - 3,99 (m, 1 H) 3,05 - 3,27 (m, 1 H) 2,79 (br d, J=16,81 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,39 - 2,56 (m, 1 H) 2,08 - 2,31 (m, 2 H) 1,84 - 1,97 (m, 1 H) 1,34 - 1,55 (m, 1 H). LCMS (FA): *m/z*=625 (M+1).

Ejemplo 214: **[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato**

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato I-365

peróxido de benzoilo



Etapa 1: Bromuro de 2-Bromo-3-clorobencilo

A una solución agitada de 2-bromo-3-clorotolueno (10,0 g, 48,67 mmol) en CCl_4 (150 mL) se añadió NBS (9,53 g, 53,53 mmol) y peróxido de benzoílo (1,18 g, 4,87 mmol). La mezcla luego se desgasificó y se purgó con N_2, se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 0,5 h. La mezcla se evaporó hasta sequedad, agua (150 mL) se añadió y la mezcla se extrajo con DCM (100 mL x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo puro como eluyente) para obtener el compuesto del título (8,0 g, 58%) en forma de un líquido incoloro. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, J=6,8 Hz, 1 H) 7,36 (d, J=7,6 Hz, 1 H) 7,26-7,22 (m, 1 H) 4,63 (s, 2 H).

Etapa 2: 2-(2-bromo-3-clorofenil)acetonitrilo.

Una solución de 2-bromo-3-clorobromuro de bencilo (20,0 g, 70,33 mmol) en MeCN (300 mL) se añadió con TMS-CN (11,86 g, 119,56 mmol) a temperatura ambiente, luego TBAF (1M en solución de THF, 120 mL, 120 mmol) se añadió a la mezcla gota a gota a 0 °C y luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por columna de gel de sílice (puro PE a PE/EtOAc = 10:1) para proporcionar el compuesto del título (14,3 g, 88%) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,44 (m, 2 H) 7,33-7,26 (m, 1 H) 3,89 (s, 1 H).

Etapa 3: metil éster de ácido 2-bromo-3-clorofenilacético

Una suspensión de 2-(2-bromo-3-clorofenil)acetonitrilo (14,3 g, 62,04 mmol) en MeOH (400 mL) se añadió con HCl/MeOH (4 M, 200 mL). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 h tras lo cual la mezcla se concentró al vacío. Al residuo resultante se añadió HCl/MeOH (4 M, 200 mL) y la mezcla se calentó a reflujo durante ~3 h horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo resultante se dividió entre agua (200 mL) y DCM (100 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (200 mL x 2) y

las capas orgánicas combinadas se lavaron con $NaHCO_3$ sat. y salmuera y luego se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título (15 g) como un líquido amarillo claro que se usó sin ulterior purificación. ^1H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (dd, J=7,6, 1,2 Hz, 1 H) 7,23-7,17 (m, 2 H) 3,84 (s, 2 H) 3,71 (s, 3 H).

Etapa 4: 2-(2-bromo-3-cloro-fenil)etanol

Una solución de metil éster de ácido 2-bromo-3-clorofenilacético (15 g, 56,92 mmol) en THF (500 mL) se enfrió hasta 0 °C y $LiBH_4$ (2M en THF, 80 mL, 160 mmol) se añadió. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h, seguido por calentamiento a reflujo durante ~2 h. Una segunda porción de $LiBH_4$ (2M en THF, 20 mL, 40 mmol) luego se añadió y la reacción se calentó a reflujo durante otra ~1 h. La reacción luego se enfrió en un baño de hielo, $NaHCO_3$ sat. (500 mL) se añadió y la mezcla se vertió en agua (1000 mL). La mezcla bifásica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (200 mL x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (PE/EtOAc=10:1 a 3:1) para proporcionar el compuesto del título (18 g, 67%) en forma de un líquido

amarillo claro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36–7,33 (m, 1 H) 7,18–7,17 (m, 2 H) 3,89–3,86 (m, 2 H) 3,09–3,06 (m, 2 H).

Etapas 5 y 6: 2-[2-[ter-butil(dimetil)silil]oxietil]-6-cloro-benzaldehído

Etapas 5 y 6 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 13** etapas 4 y 5.

Etapas 7 y 8: 4-(8-cloroisocroman-1-il)tiofen-2-carbaldehído

Etapas 7 y 8 se realizaron de una manera análoga al **Ejemplo 96**, etapas 1 y 2, empleando 2-(4-bromotiofen-2-il)-1,3-dioxolano como el reactivo de bromuro en la etapa 1.

Etapas 9-13: [(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1S)-8-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

y

[(1R,2S,4R)-4-[[5-[4-[(1R)-8-cloroisocroman-1-il]tiofen-2-carbonil]pirimidin-4-il]amino]-2-hidroxi-ciclopentil]metil sulfamato

Las Etapas 9-13 se realizaron de una manera análoga al

Ejemplo 173, etapas 1-5 empleando las condiciones C en la Etapa 3, condiciones B en la etapa 4 y condiciones D en la etapa 5. ^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ ppm 8,73 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21 – 7,33 (m, 3 H) 6,06 (s, 1 H) 4,78 – 4,85 (m, 1 H) 4,11 – 4,26 (m, 3 H) 3,75 – 3,91 (m, 2 H) 3,02 – 3,16 (m, 1 H) 2,75 – 2,83 (m, 1 H) 2,48 – 2,57 (m, 1 H) 2,24 – 2,33 (m, 1 H) 2,13 – 2,22 (m, 1 H) 1,88 – 1,98 (m, 1 H) 1,40 – 1,50 (m, 1 H). LCMS (AA): *m/z*=565,1 (M+1).

En determinadas instancias descritas en los ejemplos y tablas precedentes, se generaron mezclas de diastereómeros y luego se separaron en los diastereómeros individuales componentes. De ser aplicable, las condiciones de cromatografía preparativa quiral en escala (HPLC o SFC) empleadas para la separación de los diastereómeros se enumeran en la siguiente tabla. La siguiente tabla también detalla las condiciones de cromatografía quiral (HPLC o SFC) que se usaron para analizar la pureza diastereomérica de los compuestos resultantes, así como los tiempos de retención para cada uno de los compuestos enumerados.

Compuesto N.° de mezcla diastereomérica	**Condiciones de cromatografía quiral preparativa en escala**	**Condiciones de cromatografía quiral analítica**	**Tiempo de retención (min): Compuesto N.°**
I-106	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 20/80 0,3% DEA en EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	**7,6: I-106a 9,4: I-106b**

I-117	SFC: 30% [0,3% FA en MEOH]/70% CO2 en IC (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IC 4,6x100mm con 25/75 0,3% FA en MeOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**11,1: I-117a 12,5: I-117b**
I-4	SFC: 45% [0,3% FA en MEOH]/55% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 45/55 0,3% FA en MeOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**2,9: I-4a 4,0: I-4b**
I-36	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**2,4: I-36a 4,1: I-36b**
I-47	HPLC: 75/10/15/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 75/10/15/0,1% hexano/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min	**5,3: I-47a 6,4: I-47b**
I-3	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 18 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**2,5: I-3a 5,2: I-3b**
I-153	HPLC: 80/10/10/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 80/10/10/0,1% hexano/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min	**6,4: I-153a 7,9: I-153b**

I-15	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm con 10/90/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**1,2: I-15a 3,2: I-15b**
I-5	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 18 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm con 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**2,4: I-5a 5,1: I-5b**
I-9	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm con 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**3,8: I-9a 7,0: I-9b**
I-349	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm con 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**12,7: I-349a 22,6: I-349b**
I-29	SFC: 35% [0,3% DEA en MEOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 35/65 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**4,4: I-29a 5,7: I-29b**
I-135	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm con 80/20/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**22,0: I-135a 27,8: I-135b**

I-102	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm con 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**16,6: I-102a 23,4: I-102b**
I-2	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 35/65 0,3% DEA en EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	**2,6: I-2a 4,3: I-2b**
I-1	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm con 30/70 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**6,7: I-1a 8,9: I-1b**
I-18	HPLC: 30/70/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 12 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm con 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**2,6: I-18a 5,2: I-18b**
I-10	SFC: 45% [0,3% DEA en EtOH]/55% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm con 40/60 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**5,0: I-10a 6,7: I-10b**
I-25	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 40/60 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**4,1: I-25a 5,7: I-25b**

I-22	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x50mm con 10/90/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**1,2: I-22a 2,9: I-22b**
I-11	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 en IC (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IC 4,6x100mm con 20/80 0,3% DEA en EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	**10,4: I-11a 12,9: I-11b**
I-19	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IA 4,6x250mm con 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**11,6: I-19a 18,8: I-19b**
I-90	SFC: 20% [0,3% DEA en EtOH]/80% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK IA 4,6x100mm con 20/80 0,3% DEA en EtOH/CO2, 3mL/min, 10MPa	**8,9: I-90a 10,3: I-90b**
I-12	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**1,8: I-12a 4,4: I-12b**
I-151	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 75/25/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**4,1: I-151a 6,6: I-151b**

I-8	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x50mm con 40/60/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**1,9: I-8a 4,1: I-8b**
I-6	SFC: 45% [0,3% DEA en EtOH]/55% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: CHIRALPAK ID 4,6x100mm con 30/70 0,3% DEA en EtOH/CO2, 4mL/min, 10MPa	**3,7: I-6a 5,7: I-6b**
I-7	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm con 80/20/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**29,5: I-7a 40,0: I-7b**
I-41	HPLC: 82/18/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IB (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm con 82/18/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**24,3: I-41a 28,5: I-41b**
I-38	HPLC: 70/10/20/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm con 60/40/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**10,2: I-38a 14,4: I-38b**
I-32	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/IPA/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm con 65/30/5/0,1% hexano/IPA/EtOH/DEA, 1mL/min	**25,5: I-32a 30,1: I-32b**

I-335	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,26: I-335a 5,05: I-335b**
I-289	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,0: I-289a 3,7: I-289b**
I-301	HPLC: 60/5/35/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 20 min	**8,7: I-301a 15,7: I-301b**
I-266	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (30x250 mm; 5 micrones) a 40 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 60 min	**30,5: I-266a 51,3: I-266b**
I-293	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,3: I-293a 5,0: I-293b**
I-276	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**7,6: I-276a 9,8: I-276b**

I-258	SFC: 25% [0,3% DEA en IPA]/75% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA en IPA]/75% CO2 on ID (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,0: I-258a 4,8: I-258b**
I-267	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA en EtOH]/50% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**2,0: I-267a 2,9: I-267b**
I-294	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,0: I-294a 4,8: I-294b**
I-279	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,2: I-279a 5,1: I-279b**
I-260	HPLC: 65/5/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 65/5/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 60 min	**20,3: I-260a 29,3: I-260b**
I-314	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 on ID (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,5: I-314a 4,1: I-314b**

I-314	SFC: 60% [0,3% DEA en EtOH]/40% CO2 en IC (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA en EtOH]/50% CO2 en IC (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,4: I-343a 8,2: I-343b**
I-281	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**11,6: I-281a 19,8: I-281b**
I-298	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**7,5: I-298a 10,9: I-298b**
I-349	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 60 min	**12,7: I-349a 22,6: I-349b**
I-268	SFC: 45% [0,3% DEA en IPA]/45% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,9: I-268a 6,2: I-268b**
I-286	SFC: 30% [0,3% DEA en MEOH]/70% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en MEOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,6: I-286a 5,5: I-286b**

I-297	SFC: 25% [0,3% DEA en MEOH]/75% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 20% [0,3% DEA en MEOH]/80% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 20 min; BPR = 10MPa	**10,1: I-297a 12,7: I-297b**
I-339	SFC: 20% [0,3% DEA en EtOH]/80% CO2 en IB (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 20% [0,3% DEA en EtOH]/80% CO2 en IB (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**5,2: I-339a 5,9: I-339b**
I-287	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**9,1: I-287a 14,2: I-287b**
I-285	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**9,8: I-285b 20,3: I-285a**
I-320	HPLC: 80/10/10/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IB (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IB (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 30 min	**14,2: I-320a 16,0: I-320b**
I-278	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: 10/90/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 0,75 mL/min FR; 45 min	**11,1: I-278a 15,6: I-278b**

I-310	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**2,2: I-310a 2,8: I-310b**
I-305	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,2: I-305a 4,2: I-305b**
I-269	SFC: 35% [0,3% DEA en MEOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en MEOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,1: I-269a 6,1: I-269b**
	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,8: I-247a 4,2: I-247b**
Int-285	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,8: I-248a 8,2: I-248b**
Int-284	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,2: I-292a 6,0: I-292b**

I-257	SFC: 35% [0,3% DEA en MEOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en MEOH]/60% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**1,4: I-257a 2,0: I-257b**
I-274	SFC: 60% [0,3% DEA en MEOH]/40% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 60% [0,3% DEA en MEOH]/40% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**1,3: I-274a 2,0: I-274b**
I-307	SFC: 35% [0,3% DEA en MEOH]/65% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA en MEOH]/75% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**2,3: I-307a 3,1: I-307b**
I-291	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x50 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 10 min	**2,3: I-291a 4,4: I-291b**
I-262	HPLC: 70/5/25/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 60/10/30/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IA (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 40 min	**13,7: I-262a 15,5: I-262b**
I-253	HPLC: 60/40/0,1 Hexano/IPA/DEA en IC (30x250 mm; 5 micrones) a 40 mL/min FR	HPLC: 60/35/5/0,1 Hexano/IPA/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 60 min	**31,5: I-253a 39,1: I-253b**

I-283	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IA (4,6x50 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 10 min	**3,2: I-283a 5,6: I-283b**
I-256	SFC: 40% [0,3% FA en MEOH]/60% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% FA en MEOH]/60% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 5 min; BPR = 10MPa	**2,6: I-256a 3,5: I-256b**
I-250	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,4: I-250a 5,2: I-250b**
I-299	HPLC: 80/20/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IB (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IB (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 50 min	**9,4: I-299a 11,9: I-299b**
I-28	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1,0 mL/min FR; 30 min	**16,1: I-28a 23,0: I-28b**
I-252	SFC: 30% [0,3% DEA en MEOH]/70% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	40% [0,3% DEA en MEOH]/60% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**2,3: I-252a 3,9: I-252b**

I-277	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/IPA/DEA on ID (30x250 mm; 5 micrones) a 40 mL/min FR	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 on ID (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**7,0: I-277a 9,1: I-277b**
I-264	SFC: 50% [0,3% DEA en MEOH]/50% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 50% [0,3% DEA en MEOH]/50% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,7: I-264a 5,4: I-264b**
I-282	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 25% [0,3% DEA en EtOH]/75% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**5,3: I-282a 6,5: I-282b**
I-254	SFC: 45% [0,3% DEA en IPA]/55% CO2 en IC (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 40% [0,3% DEA en IPA]/60% CO2 en IC (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,8: I-254a 5,9: I-254b**
		HPLC: 75/25/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IF (4,6x100 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 15 min	**7,5: I-284a 9,0: I-284b**
		SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,4: I-263a 7,1: I-263b**

	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (30x250 mm; 5 micrones) a 40 mL/min FR	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1 mL/min FR; 60 min	**39,5: I-271a**
I-261	SFC: 40% [0,3% DEA en EtOH]/60% CO2 en IA (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 35% [0,3% DEA en EtOH]/65% CO2 en IA (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**4,6: I-261a 6,1: I-261b**
I-30	HPLC: 100/0,1 EtOH/DEA en IA (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: 100/0,1 EtOH/DEA en IA (4,6x50 mm; 5 micrones) a 1,0 mL/min FR; 15 min	**1,4: I-30a 4,4: I-30b**
I-42	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/FA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 15 mL/min FR	HPLC: 50/50/0,1 Hexano/EtOH/FA en IC (4,6x50 mm; 5 micrones) a 1,0 mL/min FR; 10 min	**1,5: I-42a 3,2: I-42b**
Int-283	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 0,5 mL/min FR; 30 min	**12,2: I-272a 21,7: I-272b**
I-270	HPLC: 20/80/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR	HPLC: 40/60/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (4,6x250 mm; 5 micrones) a 1,0 mL/min FR; 10 min	**1,3: I-270a 2,4: I-270b**

I-280	SFC: 40% [0,3% DEA en MEOH]/60% CO2 en IF (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en MEOH]/70% CO2 en IF (4,6X100mm; 5 micrones) a 4 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,1: I-280a 4,6: I-280b**
I-265	HPLC: 82/18/0,1 Hexano/EtOH/DEA en IC (20x250 mm; 5 micrones) a 20 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250mm con 70/30/0,1% hexano/EtOH/DEA, 1mL/min	**16,2: I-265a 19,7: I-265b**
I-355	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 on ID (10X250mm; 5 micrones) a 10 mL/min FR; BPR = 15MPa	SFC: 30% [0,3% DEA en EtOH]/70% CO2 on ID (4,6X100mm; 5 micrones) a 3 mL/min FR; 10 min; BPR = 10MPa	**3,1: I-355a 4,2: I-355b**
I-356	HPLC: 70/30/0,1 Hexano/ETOH/DEA en IC (20x250 mm:5 micrones) At 15 mL/min FR	HPLC: CHIRALPAK IC 4,6x250 mm:5 micrones con 60/40/0,1 Hexano/ETOH/DEA, 1 mL/min.	**24,0: I-356a 28,8: I-356b**

La tabla siguiente describe los datos de ^{1}H RMN y de LC/MS para los te compuestos preparados aquí.

Compuesto N.°	^{1}H RMN	LC/MS
I-27b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,70 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,40 – 7,34 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,51 – 4,38 (m, 1H), 4,12 – 4,01 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,73 – 3,66 (m, 1H), 2,63 (s, 2H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,73 (s, 3H), 1,21 – 1,08 (m, 1H)	FA: *m/z* = 612,4 (M+H)
I-19a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,69 (dd, *J* = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,6, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,17 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,70 (dq, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 2H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 601,5 (M+H)
I-19b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 6,5, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,7, 4,5, 2,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 2H), 7,17 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,70 (dq, *J* = 16,3, 8,1 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 601,5 (M+H)

I-202	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,09 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,15 (dt, *J* = 12,7, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 473,1 (M+H)
I-235	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,08 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,53 (s, 6H), 1,28 (dt, *J* = 12,8, 9,3 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 457,5 (M+H)
I-152	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,63 – 7,56 (m, 2H), 7,53 – 7,47 (m, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,37 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,34 – 7,28 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 6,63 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,8, 5,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,94 (s, 3H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 553,4 (M+H)
I-19	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 6,4, 2,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J* = 8,7, 4,5, 2,7 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,17 (dd, *J* = 10,0, 8,8 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 6,00 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 601,2 (M+H)

I-46	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,79 – 7,65 (m, 2H), 7,51 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 5,76 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,87 (m, 1H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,35 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 604,9 (M+H)
I-53	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,69 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 568,3 (M+H)
I-71	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,80 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 – 7,32 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 523,9 (M+H)
I-121	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,70 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,42 – 7,36 (m, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,25 – 7,18 (m, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 3H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,48 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 2H), 1,88 – 1,72 (m, 2H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 559,0 (M+H)

I-32	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 545,5 (M+H)
I-57	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,31 (s, 1H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,10 – 6,99 (m, 3H), 4,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,5, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 487,4 (M+H)
I-82	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,80 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,25 (dt, *J* = 12,5, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 552,9 (M+H)

I-239	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,85 – 7,79 (m, 1H), 7,76 – 7,70 (m, 2H), 7,66 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,8, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 523,2 (M+H)
I-200	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,89 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,68 (s, 2H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,09 – 8,02 (m, 3H), 7,75 – 7,69 (m, 1H), 7,67 – 7,61 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 539,2 (M+H)
I-302	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 0,5H), 8,58 (s, 0,5H), 8,55 (s, 0,5H), 8,53 (s, 0,5H), 8,26 – 8,19 (m, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,09 – 4,01 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,79 – 3,73 (m, 1H), 3,70 – 3,65 (m, 1H), 3,22 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,18 – 1,05 (m, 1H)	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)

I-279	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,15 – 7,10 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,91 – 4,81 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,10 – 4,03 (m, 1H), 3,97 – 3,88 (m, 2H), 3,21 – 3,11 (m, 2H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,35 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,66 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 1H)	FA: m/z = 564,5 (M+H)
I-294	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,45 – 7,34 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,93 – 4,80 (m, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,79 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 583,4 (M+H)
I-267	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,01 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 549,1 (M+H)

I-295	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,69 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,34 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,18 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,06 (m, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,96 – 4,80 (m, 1H), 4,73 – 4,67 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,81 – 3,75 (m, 1H), 3,72 – 3,66 (m, 1H), 3,10 – 3,01 (m, 1H), 2,99 – 2,70 (m, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,20 – 1,09 (m, 1H)	FA: m/z = 546,3 (M+H)
I-267a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 549,5 (M+H)
I-267b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,25 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,28 – 7,22 (m, 1H), 7,09 – 7,02 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,28 (dt, J = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 549,5 (M+H)

I-294a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,07 – 2,94 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,25 (dt, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H)	FA: m/z = 583,4 (M+H)
I-294b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,46 – 7,38 (m, 3H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 7,10 – 7,03 (m, 1H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,90 – 3,82 (m, 1H), 3,06 – 2,95 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 583,4 (M+H)
I-279a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,16 – 7,11 (m, 2H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,67 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,17 (s, 1H), 5,04 – 4,75 (m, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,00 – 2,87 (m, 2H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,25 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 564,4 (M+H)

I-279b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,17 – 7,11 (m, 2H), 7,10 – 7,02 (m, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,07 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,22 – 3,13 (m, 1H), 3,02 – 2,88 (m, 2H), 2,77 – 2,65 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,14 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,23 (dt, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 564,4 (M+H)
I-260	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 616,0 (M+H)
I-260a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 616,1 (M+H)

I-260b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,91 – 4,83 (m, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,50 – 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,23 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 616,1 (M+H)
I-314a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 3H), 3,21 – 3,12 (m, 1H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,85 – 1,69 (m, 3H), 1,29 (dt, J = 13,1, 9,6 Hz, 1H)	FA: m/z = 579,2 (M+H)
I-314b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,32 – 7,22 (m, 2H), 6,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 3H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 3,02 – 2,92 (m, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,86 – 1,69 (m, 3H), 1,29 (dt, J = 13,2, 9,4 Hz, 1H)	FA: m/z = 579,2 (M+H)

I-343a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 – 7,26 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,21 – 3,11 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,39 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 3H), 1,29 (dt, *J* = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 579,2 (M+H)
I-343b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 – 7,27 (m, 2H), 7,12 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,23 – 4,15 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,02 – 3,92 (m, 3H), 3,20 – 3,10 (m, 1H), 3,05 – 2,95 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 3H), 1,29 (dt, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 579,2 (M+H)
I-348	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,29 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,85 – 3,72 (m, 1H), 3,28 – 3,14 (m, 4H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,59 – 2,54 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 5H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: *m/z* = 615,2 (M+H)

I-33	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,97 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,22 – 7,12 (m, 2H), 7,11 – 7,07 (m, 1H), 7,04 – 6,97 (m, 2H), 6,41 – 6,01 (br s, 2H), 4,72 – 4,59 (m, 1H), 4,34 – 4,15 (m, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,39 – 2,24 (m, 4H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,33 (m, 1H)	FA: *m/z* = 521,4 (M+H)
I-72	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 7,15 – 7,11 (m, 1H), 7,08 – 7,02 (m, 2H), 6,30 – 5,96 (br s, 2H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,36 – 4,13 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,52 – 2,38 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,39 – 1,27 (m, 2H)	FA: *m/z* = 541,1 (M+H)
I-30	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,01 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,30 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 – 7,21 (m, 2H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,40 (dt, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 537,4 (M+H)
I-30a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,37 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H) 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 4H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	

I-30b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,42 – 7,38 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 2H), 4,84 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 4H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-42	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,73 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,48 – 7,44 (m, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 2H), 7,30 – 7,25 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 0,5 Hz, 1H), 5,77 (s, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,39 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 523,1 (M+H)
I-42a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,45 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,24 (m, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,90 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 7,1 Hz, 1H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	
I-42b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,46 (m, 1H), 7,38 – 7,32 (m, 2H), 7,32 – 7,27 (m, 1H), 7,26 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (ddd, *J* = 13,5, 8,0, 7,1 Hz, 1H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	

I-34	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,04 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,26 (m, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,99 – 5,44 (br s, 2H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 10,0, 5,7 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,26 – 2,63 (br s, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,41 – 2,25 (m, 4H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-75	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,05 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,31 – 7,18 (m, 4H), 7,18 – 7,13 (m, 1H), 4,96 – 4,74 (m, 2H), 4,22 (dd, *J* = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 4,16 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,81 (s, 2H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 1,58 (m, 1H)	FA: *m/z* = 539,3 (M+H)
I-64	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,31 – 7,28 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 7,14 – 7,07 (m, 3H), 4,86 – 4,64 (m, 2H), 4,12 (dd, *J* = 9,8, 6,2 Hz, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (dt, *J* = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,24 – 2,11 (m, 1H), 1,54 – 1,42 (m, 1H)	FA: *m/z* = 583,2 (M+H)
I-266b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,55 – 7,30 (m, 3H), 7,26 (d, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,20 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 3H), 3,19 – 3,07 (m, 1H), 2,82 (d, *J* = 16,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,02 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 566,1 (M+H)

I-266a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,31 – 7,19 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 566,2 (M+H)
I-266	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,33 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 3H), 3,18 – 3,07 (m, 1H), 2,88 – 2,78 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 2,16 – 2,03 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 2H), 1,82 – 1,68 (m, 2H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 566,2 (M+H)
I-276b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,45 – 7,29 (m, 3H), 5,88 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,18 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,88 – 2,79 (m, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,35 – 1,18 (m, 1H)	FA: m/z = 600,1 (M+H)

I-276a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,38 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,86 (m, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 600,1 (M+H)
I-276	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,39 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,86 (m, 3H), 3,13 – 3,02 (m, 1H), 2,83 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 2H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 600,1 (M+H)
I-258b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,49 – 7,37 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,94 – 2,83 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 2H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 613,2 (M+H)
I-258a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,21 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,36 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,01 – 3,84 (m, 3H), 3,18 – 3,05 (m, 1H), 2,94 – 2,84 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 613,2 (M+H)

I-293b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,35 – 1,24 (m, 2H)	FA: m/z = 567,2 (M+H)
I-293a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,01 – 7,96 (m, 1H), 7,78 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,55 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,08 – 6,97 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,14 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 567,2 (M+H)
I-258	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,50 – 7,39 (m, 3H), 7,33 (s, 1H), 7,05 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,64 (m, 1H), 4,16 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,83 (m, 3H), 3,11 (s, 1H), 2,93 – 2,81 (m, 1H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,02 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 613,2 (M+H)

I-273	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,65 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 1H), 6,98 – 6,90 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,93 (m, 3H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 2,98 – 2,87 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,38 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 567,1 (M+H)
I-293	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,79 – 7,72 (m, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,57 – 7,48 (m, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,06 – 7,00 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 4,89 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,34 – 4,16 (m, 2H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 567,1 (M+H)
I-290b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,35 – 8,28 (m, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,76 – 4,67 (m, 1H), 4,16 – 4,01 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,04 – 2,95 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H)	FA: m/z = 601,1 (M+H)
I-290a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (d, J = 2,9 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 7,39 – 7,29 (m, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,15 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,91 – 3,81 (m, 1H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 601,1 (M+H)

I-24a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,83 – 3,75 (m, 2H), 3,74 – 3,67 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,24 – 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,22 – 1,10 (m, 1H)	FA: *m/z* = 634,3 (M+H)
I-24b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,43 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 2H), 4,10 – 4,01 (m, 2H), 4,02 – 3,91 (m, 2H), 3,83 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,66 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,89 (s, 4H), 1,21 – 1,08 (m, 1H)	FA: *m/z* = 634,3 (M+H)
I-7a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 3,7 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,49 – 7,25 (m, 6H), 6,21 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 3H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)
I-7b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 3,4 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 2H), 7,40 – 7,25 (m, 4H), 6,22 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,72 (s, 3H), 4,13 – 4,02 (m, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)

I-7	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 2,1 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 – 7,43 (m, 2H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,34 – 7,31 (m, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 6,20 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,39 – 2,29 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,03 – 1,87 (m, 1H), 1,85 – 1,70 (m, 1H), 1,36 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 583,4 (M+H)
I-13	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,38 – 7,27 (m, 4H), 6,14 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 5,92 – 5,86 (m, 1H), 5,86 – 5,81 (m, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 13,7, 7,4 Hz, 3H), 4,14 – 4,04 (m, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-44	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 – 7,29 (m, 2H), 7,26 (d, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 3H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 4H), 3,35 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 567,3 (M+H)
I-35	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,33 (t, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,29 – 7,24 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,79 – 4,64 (m, 3H), 4,10 (dd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 4H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 553,3 (M+H)

I-22a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)
I-22b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)
I-25a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,91 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 573,2 (M+H)
I-25b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,89 – 7,79 (m, 2H), 7,57 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 – 7,34 (m, 3H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 2,91 – 2,59 (m, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 573,2 (M+H)

I-22	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 – 7,41 (m, 3H), 7,37 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,29 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 2,4 Hz, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,08 – 3,02 (m, 2H), 2,35 – 2,29 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 618,0 (M+H)
I-25	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,90 – 7,82 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,39 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 2,3 Hz, 1H), 4,76 – 4,68 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,74 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-77	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,63 – 8,55 (m, 1H), 7,35 – 7,28 (m, 3H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 2H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 2,65 – 2,48 (m, 1H), 2,35 (s, 6H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 1,99 (m, 1H), 1,86 – 1,72 (m, 2H), 1,58 – 1,45 (m, 1H)	FA: *m/z* = 580,3 (M+H)
I-179	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,74 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,37 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,39 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,28 – 7,23 (m, 1H), 4,73 (dd, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,09 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,73 (m, 1H), 1,33 – 1,23 (m, 1H)	FA: *m/z* = 548,2 (M+H)

I-118	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,01 – 3,89 (m, 4H), 2,34 – 2,27 (m, 1H), 2,14 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 603,0 (M+H)
I-107	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,30 – 7,26 (m, 1H), 7,25 – 7,21 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,99 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,30 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-157	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 – 7,33 (m, 2H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 4H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,15 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,30 – 1,23 (m, 1H)	FA: *m/z* = 523,3 (M+H)
I-165	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,47 – 7,42 (m, 3H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,25 (m, 2H), 4,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,76 – 4,65 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 3H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,93 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 523,3 (M+H)

I-97	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,32 (dd, *J* = 15,1, 7,0 Hz, 1H), 7,16 – 7,10 (m, 2H), 7,05 – 6,98 (m, 1H), 4,93 – 4,86 (m, 1H), 4,75 – 4,65 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,36 – 2,28 (m, 1H), 2,16 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 507,7 (M+H)
I-88	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,34 – 7,24 (m, 4H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,66 (m, 1H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,01 – 3,91 (m, 4H), 2,34 – 2,28 (m, 1H), 2,14 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,92 (m, 1H), 1,81 – 1,74 (m, 1H), 1,31 – 1,24 (m, 1H)	FA: *m/z* = 489,4 (M+H)
I-205	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,44 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 2H), 7,43 (s, 1H), 7,41 – 7,35 (m, 1H), 7,32 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,13 – 7,09 (m, 1H), 5,58 – 5,49 (m, 1H), 4,85 – 4,68 (m, 2H), 4,29 (s, 2H), 4,15 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,85 (m, 1H), 2,34 – 2,29 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,54 – 1,44 (m, 1H)	FA: *m/z* = 541,2 (M+H)
I-93	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,43 – 7,33 (m, 4H), 7,29 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,19 (s, 2H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,99 – 3,93 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,14 – 2,10 (m, 1H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,80 – 1,73 (m, 1H), 1,30 – 1,24 (m, 1H)	FA: *m/z* = 507,3 (M+H)

I-127	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,07 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 2H), 7,33 – 7,28 (m, 3H), 7,21 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,26 (d, *J* = 3,5 Hz, 1H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 2H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 2,63 – 2,50 (m, 1H), 2,40 – 2,34 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 2H)	FA: *m/z* = 473,5 (M+H)
I-323	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 – 8,16 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 6,93 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,91 – 4,87 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,83 (m, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,99 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H)	AA: *m/z* = 600,1 (M+H)
I-316	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 2H), 8,29 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 1,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,63 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,89 – 3,80 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,20 (m, 1H)	AA: *m/z* = 580,1 (M+H)
I-298	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,89 – 3,78 (m, 1H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	AA: *m/z* = 569,2 (M+H)

I-298a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,40 (s, 2H), 7,34 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,14 – 4,05 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,70 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	AA: *m/z* = 569,1 (M+H)
I-298b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,42 – 7,25 (m, 3H), 6,23 (s, 1H), 5,74 – 5,70 (m, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,97 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,69 – 2,60 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	AA: *m/z* = 569,1 (M+H)
I-281	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 – 8,62 (m, 2H), 8,25 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,22 – 7,16 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,72 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H), 1,09 – 0,87 (m, 4H)	AA: *m/z* = 557,2 (M+H)

I-281a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 – 8,60 (m, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,13 – 7,05 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H), 1,09 – 0,87 (m, 4H)	AA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-281b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 – 8,60 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,59 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,23 – 7,15 (m, 1H), 7,12 – 7,05 (m, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,03 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,72 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 3,64 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,22 (m, 2H), 1,08 – 0,88 (m, 4H)	AA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-249a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,85 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,69 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,09 – 4,02 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,80 – 3,73 (m, 1H), 3,71 – 3,64 (m, 1H), 3,21 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,73 – 2,64 (m, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,20 – 1,09 (m, 1H)	FA: *m/z* = 614,1 (M+H)

I-249b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,57 (m, 2H), 8,25 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 3H), 7,26 – 7,16 (m, 2H), 6,69 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,04 (dd, *J* = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,65 (m, 1H), 3,24 – 3,14 (m, 1H), 3,03 – 2,84 (m, 2H), 2,77 – 2,67 (m, 1H), 2,29 – 2,11 (m, 2H), 1,17 – 1,06 (m, 1H)	FA: *m/z* = 614,1 (M+H)
I-338	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,80 – 8,68 (m, 2H), 8,62 (m, 1H), 8,43 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 7,58 – 7,48 (m, 3H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,70 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,14 – 5,06 (m, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 3H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 2,13 – 2,03 (m, 2H), 1,56 – 1,45 (m, 1H), 1,04 – 0,92 (m, 6H)	AA: *m/z* = 678,2 (M+H)
I-330	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,45(br s, 1H), 7,90 (br s, 3H), 7,43 (s, 1H), 7,30 – 7,20 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 2H), 4,06 – 3,88 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,10 – 2,95 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,13 – 2,01 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	AA: *m/z* = 636,2 (M+H)
I-209	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d6) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,92 (m, 1H), 7,58 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,28 (m, 5H), 4,88 (s, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,09 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,82 – 2,74 (m, 1H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 1,90 (m, 4H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 595,1 (M+H)

I-175	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,74 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,46 – 7,23 (m, 5H), 7,23 – 7,17 (m, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	AA: m/z = 575,0 (M+H)
I-94	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,67 (s, 2H), 8,23 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,88 – 7,85 (m, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,68 – 7,59 (m, 2H), 7,41 (s, 2H), 4,92 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)); LCMS: (AA) M+1 591,1/593,1.	AA: m/z = 591,1 (M+H)
I-96	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 – 8,59 (m, 2H), 8,19 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,37 – 7,15 (m, 5H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,67 (m, 1H), 1,27 (dt, J = 12,9, 9,3 Hz, 1H)	FA: m/z = 523,0 (M+H)
I-162	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,42 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,35 – 7,17 (m, 5H), 4,92 – 4,61 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 9,8, 5,9 Hz, 1H), 4,05 – 3,85 (m, 4H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,59 – 1,40 (m, 1H)	FA: m/z = 541,0 (M+H)
I-140	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,28 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,46 (s, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,80 – 4,63 (m, 1H), 4,10 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,4, 7,1 Hz, 2H), 2,41 – 2,27 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,87 (s, 2H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 4H), 1,29 (dt, J = 12,6, 9,3 Hz, 1H)	FA: m/z = 493,4 (M+H)

I-199	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,91 (m, 1H), 1,84 – 1,72 (m, 1H), 1,71 – 1,47 (m, 6H), 1,35 – 1,06 (m, 5H), 0,99 – 0,82 (m, 2H)	FA: *m/z* = 495,4 (M+H)
I-76	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,73 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,54 – 7,37 (m, 4H), 7,34 – 7,20 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 4,11 – 3,90 (m, 4H), 3,80 (s, 1H), 3,71 (s, 1H), 1,45 – 1,23 (m, 2H), 1,22 – 1,06 (m, 1H)	FA: *m/z* = 619,2 (M+H)
I-112	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 7,15 – 7,07 (m, 2H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,13 – 3,97 (m, 3H), 3,90 (s, 2H), 2,43 – 2,31 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 604,0 (M+H)
I-26	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,70 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,35 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 (dt, *J* = 7,4, 1,7 Hz, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 4,87 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,03 – 3,91 (m, 3H), 3,82 – 3,73 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,21 – 1,06 (m, 1H)	FA: *m/z* = 585,3 (M+H)

I-135b	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,79 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 2H), 7,12 (s, 1H), 7,06 – 7,01 (m, 1H), 4,85 – 4,69 (m, 1H), 4,43 – 4,30 (m, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 1H), 2,61 – 2,48 (m, 1H), 2,41 – 2,28 (m, 4H), 2,16 – 1,95 (m, 2H), 1,60 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,53 – 1,43 (m, 1H)	FA: *m/z* = 551,4 (M+H)
I-135a	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,77 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,02 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,82 – 4,66 (m, 1H), 4,42 – 4,27 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 10,0, 5,8 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 2,58 – 2,42 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 2H), 1,59 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 551,4 (M+H)
I-230	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,71 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 2H), 5,29 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,81 – 4,63 (m, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 4,18 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,90 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,38 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 429,4 (M+H)
I-12a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,40 – 7,16 (m, 3H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 4H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: *m/z* = 552,4 (M+H)

I-12b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,39 – 7,15 (m, 3H), 4,78 – 4,61 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,85 (m, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,66 (m, 4H), 1,35 – 1,17 (m, 1H)	FA: *m/z* = 552,4 (M+H)
I-217	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,24 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 443,5 (M+H)
I-15a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 – 7,26 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,6, 7,0 Hz, 2H), 2,74 – 2,58 (m, 2H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,86 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 572,4 (M+H)
I-15b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,72 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,39 – 7,21 (m, 3H), 5,14 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,79 – 4,63 (m, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 2,39 – 2,26 (m, 1H), 2,18 – 2,03 (m, 1H), 2,02 – 1,87 (m, 1H), 1,84 – 1,68 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 572,4 (M+H)

I-6a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 – 7,20 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,85 (m, 1H), 1,84 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 552,2 (M+H)
I-6b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,80 – 4,60 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,69 (m, 1H), 1,34 – 1,17 (m, 1H)	FA: *m/z* = 552,2 (M+H)
I-251a	(400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,34 (dd, *J* = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,87 (m, 2H), 3,20 – 3,14 (m, 1H), 3,09 (s, 1H), 2,99 – 2,81 (m, 2H), 2,76 – 2,62 (m, 1H), 2,39 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,35 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 644,5 (M+H)
I-251b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,25 – 3,11 (m, 1H), 3,00 – 2,81 (m, 3H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 644,5 (M+H)

I-259a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 2H), 8,26 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,54 – 7,38 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,18 (s, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,70 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 1H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,84 – 3,74 (m, 1H), 3,74 – 3,63 (m, 1H), 3,25 – 3,03 (m, 2H), 3,01 – 2,79 (m, 2H), 2,67 (d, *J* = 14,4 Hz, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 2H), 1,22 – 1,05 (m, 1H)	FA: *m/z* = 660,4 (M+H)
I-259b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,44 (s, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,10 – 4,00 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,84 – 3,72 (m, 1H), 3,72 – 3,64 (m, 1H), 3,25 – 3,12 (m, 1H), 2,99 – 2,80 (m, 3H), 2,69 (d, *J* = 14,7 Hz, 1H), 2,31 – 2,11 (m, 2H), 1,16 – 1,06 (m, 1H)	FA: *m/z* = 660,3 (M+H)
I-8a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,46 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,28 – 7,21 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,73 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,05 (dd, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,74 – 3,66 (m, 1H), 2,88 – 2,63 (m, 2H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,20 – 1,08 (m, 1H)	FA: *m/z* = 568,4 (M+H)

I-8b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,36 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,36 – 7,21 (m, 3H), 4,90 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,69 (t, *J* = 4,7 Hz, 1H), 2,67 (s, 2H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,74 (s, 3H), 1,23 – 1,09 (m, 1H)	FA: *m/z* = 568,4 (M+H)
I-197	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,21 (s, 1H), 5,58 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 5,05 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,87 (s, 1H), 4,71 (q, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 2,40 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,04 (m, 1H), 2,03 – 1,89 (m, 1H), 1,84 – 1,70 (m, 1H), 1,63 (s, 3H), 1,33 – 1,23 (m, 1H)	FA: *m/z* = 453,5 (M+H)
I-139	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,77 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,41 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,34 – 7,17 (m, 10H), 6,39 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 5,9 Hz, 1H), 3,95 (dd, *J* = 9,8, 7,0 Hz, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,78 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 563,3 (M+H)
I-234	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,92 – 8,88 (m, 2H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 4,92 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,93 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,97 (s, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,25 (m, 1H)	FA: *m/z* = 425,4 (M+H)

I-223	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,90 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 8,11 – 8,08 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,66 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,11 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,98 (dd, *J* = 9,7, 7,0 Hz, 2H), 3,29 (s, 3H), 2,39 – 2,30 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,84 – 1,73 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: *m/z* = 427,5 (M+H)
I-18	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 2,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,90 (s, 2H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,22 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 617,3	FA: *m/z* = 617,3 (M+H)
I-18a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 617,4 (M+H)
I-18b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 617,4 (M+H)

I-10	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (app d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,86 (app d, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 2,0 Hz, 2H), 5,22 (s, 1H), 4,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,71 (t, J = 4,7 Hz, 1H), 4,53 – 4,42 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,75 – 3,65 (m, 1H), 3,03 (s, 2H), 2,36 – 2,12 (m, 2H), 1,21 – 1,11 (m, 1H)	FA: m/z = 633,3 (M+H)
I-10a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,32 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,86 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,52 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,84 – 3,75 (m, 1H), 3,70 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 2,70 (s, 2H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,21 – 1,10 (m, 1H)	FA: m/z = 632,9 (M+H)
I-10b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,76 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 5,16 (s, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,47 (p, J = 7,7 Hz, 1H), 4,07 (dd, J = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,8, 6,7 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,36 – 2,12 (m, 2H), 1,20 – 1,07 (m, 1H)	FA: m/z = 632,9 (M+H)

I-280	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,22 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 7,6, 5,5 Hz, 2H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,37 (q, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,89 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,11 (s, 1H), 1,94 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 1,77 (dd, *J* = 13,5, 6,8 Hz, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 547,2 (M+H)
I-280a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 2,69 (s, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,92 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: *m/z* = 547,2 (M+H)
I-280b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,71 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,76 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,77 – 4,64 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 2,68 (s, 2H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 547,1 (M+H)

I-272a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,20 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,17 – 7,09 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,76 (m, 1H), 3,09 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,74 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,67 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 529,2 (M+H)
I-272b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,80 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,21 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,90 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,15 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,90 (m, 1H), 1,79 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 529,2 (M+H)
I-270	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,42 – 8,36 (m, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,89 (dd, J = 4,6, 1,8 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,79 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,00 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,36 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 563,2 (M+H)

I-270a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,32 – 7,18 (m, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 4,02 – 3,88 (m, 2H), 3,87 – 3,75 (m, 1H), 3,06 – 2,91 (m, 1H), 2,76 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,09 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: m/z = 563,2 (M+H)
I-270b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,39 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,23 (m, 2H), 7,11 (s, 1H), 6,84 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,05 – 2,94 (m, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 563,1 (M+H)
I-257	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,26 (s, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 579,2 (M+H)

I-257b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 9,1 Hz, 2H), 8,19 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,63 (m, 1H), 4,16 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,92 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,08 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,73 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 – 2,26 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 579,2 (M+H)
I-261b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,65 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,64 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,89 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,65 (m, 1H), 4,13 – 4,01 (m, 2H), 4,01 – 3,91 (m, 2H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,37 – 2,28 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: m/z = 565,1 (M+H)
I-259	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 – 8,58 (m, 2H), 8,30 – 8,22 (m, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,83 (s, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,93 – 4,82 (m, 1H), 4,75 – 4,67 (m, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 1H), 3,81 – 3,73 (m, 1H), 3,71 – 3,65 (m, 1H), 3,27 – 3,14 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,96 – 2,83 (m, 1H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,29 – 2,10 (m, 2H), 1,19 – 1,07 (m, 1H)	FA: m/z = 658,1 (M+H)

I-251	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 7,4, 5,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,40 (m, 3H), 7,37 – 7,31 (m, 1H), 7,13 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,92 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,17 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,02 – 2,82 (m, 2H), 2,69 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 642,1 (M+H)
I-333	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 6H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 2,51 (dt, J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (ddd, J = 12,4, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,71 (s, 3H), 1,43 (dt, J = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: m/z = 535,1 (M+H)
I-332	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,79 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,05 (m, 7H), 2,51 (dt, J = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,91 (dt, J = 14,0, 7,6 Hz, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H)	FA: m/z = 535,2 (M+H)
I-299	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,96 (s, 0,5H), 8,95 (s, 0,5H), 8,58 (s, 1H), 7,26 – 7,15 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 3,16 – 2,94 (m, 2H), 2,91 – 2,78 (m, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)

I-299a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,95 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,26 – 7,14 (m, 3H), 6,84 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,12 – 2,91 (m, 2H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,50 (dt, J = 13,9, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,14 (ddd, J = 12,4, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dt, J = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 1,42 (dt, J = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)
I-299b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,96 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,25 – 7,15 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,13 – 2,93 (m, 2H), 2,83 (dt, J = 16,2, 4,4 Hz, 1H), 2,49 (dt, J = 13,4, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,15 (ddd, J = 12,4, 7,3, 4,2 Hz, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)
I-271a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,09 (m, 1H), 6,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 3H), 4,08 (dd, J = 20,5, 5,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,44 (dt, J = 15,0, 7,1 Hz, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,65 – 1,50 (m, 1H)	FA: m/z = 563,1 (M+H)
I-256	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,12 (dt, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,17 – 3,04 (m, 1H), 2,87 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,53 – 2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,12 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	FA: m/z = 545,5 (M+H)

I-256a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,20 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,08 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,10 (ddd, *J* = 15,9, 9,8, 5,5 Hz, 1H), 2,88 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (dt, *J* = 14,5, 7,8 Hz, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 12,3, 7,3, 4,1 Hz, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 1,39 (dt, *J* = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 545,2 (M+H)
I-256b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 12,7, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 545,2 (M+H)
I-250	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 0,5H), 8,60 (s, 0,5H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,59 – 4,49 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,87 (m, 3H), 3,16 – 3,04 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,41 – 2,29 (m, 1H), 1,40 – 1,29 (m, 1H)	FA: *m/z* = 561,5 (M+H)
I-250a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,22 – 7,16 (m, 2H), 7,17 – 7,08 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,59 – 4,48 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,86 (m, 3H), 3,12 – 3,04 (m, 1H), 2,88 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,47 (dt, *J* = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 2,42 – 2,28 (m, 1H), 1,34 (dt, *J* = 13,2, 8,7 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 561,2 (M+H)

I-250b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,22 – 7,15 (m, 2H), 7,16 – 7,07 (m, 1H), 6,76 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,10 (m, 4H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,16 – 3,03 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 12,7, 7,4, 4,2 Hz, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,6, 7,2 Hz, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 561,2 (M+H)
I-319	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,85 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 3H), 3,46 – 3,35 (m, 1H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,05 – 2,92 (m, 1H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,08 – 1,86 (m, 2H), 1,75 – 1,57 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H)	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-283	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,19 (d, *J* = 3,9 Hz, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,26 – 3,16 (m, 1H), 3,15 – 2,90 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 530,4 (M+H)
I-283a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,21 – 7,13 (m, 2H), 7,14 – 7,05 (m, 1H), 6,87 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 1H), 3,10 – 2,81 (m, 3H), 2,50 (dt, *J* = 13,9, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 12,5, 7,4, 4,4 Hz, 1H), 1,89 (dt, *J* = 14,9, 7,5 Hz, 1H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 530,6 (M+H)

I-283b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,22 – 7,13 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,88 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (s, 1H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,23 – 3,14 (m, 1H), 3,10 – 2,82 (m, 3H), 2,50 (dt, *J* = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,42 (dt, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 530,6 (M+H)
I-116	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,96 – 3,84 (m, 2H), 2,50 (dt, *J* = 14,1, 7,7 Hz, 1H), 2,35 – 2,11 (m, 4H), 2,06 (s, 2H), 2,00 – 1,84 (m, 5H), 1,56 (s, 4H), 1,48 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 549,2 (M+H)
I-166	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,51 (dt, *J* = 14,0, 7,7 Hz, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 2H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 2,02 (m, 1H), 1,97 – 1,57 (m, 7H), 1,43 (dt, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 1H), 1,34 – 1,16 (m, 4H), 1,10 – 0,96 (m, 2H), 0,87 – 0,76 (m, 1H)	FA: *m/z* = 551,2 (M+H)
I-238	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 2,51 (dt, *J* = 13,8, 7,7 Hz, 1H), 2,31 – 2,07 (m, 4H), 2,05 – 1,79 (m, 3H), 1,43 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H), 1,33 – 1,24 (m, 1H), 0,52 – 0,44 (m, 1H), 0,43 – 0,30 (m, 3H)	FA: *m/z* = 509,1 (M+H)

I-58	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,00 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,55 – 7,45 (m, 2H), 7,37 – 7,29 (m, 2H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,50 (dt, *J* = 12,8, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,89 (m, 1H), 1,87 (s, 3H) 1,42 (dt, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)
I-58a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,03 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,44 (m, 2H), 7,36 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,19 (m, 2H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,50 (dt, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (dt, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 503,5 (M+H)
I-58b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,02 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,53 – 7,46 (m, 2H), 7,37 – 7,30 (m, 2H), 7,30 – 7,21 (m, 2H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,41 (dt, *J* = 13,2, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 503,5 (M+H)
I-212	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,52 (s, 2H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,39 (s, 3H), 2,52 (dt, *J* = 13,6, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 1H), 1,44 (dt, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 427,4 (M+H)
I-206	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 2,52 (dt, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,44 (dt, *J* = 12,8, 9,2, 1H)	FA: *m/z* = 413,2 (M+H)

I-220	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,07 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,82 – 4,76 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,54 (s, 6H), 1,48 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 397,3 (M+H)
I-216	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,04 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,59 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,43 (dt, *J* = 12,8, 9,6 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 413,2 (M+H)
I-208	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,13 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,97 – 7,91 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,66 (m, 1H), 7,61 – 7,57 (m, 2H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 3H), 2,59 – 2,49 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,47 (dt, *J* = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 487,4 (M+H)
I-189	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,62 – 7,41 (m, 4H), 4,82 – 4,74 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 1,43 (dt, *J* = 13,1, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 609,1 (M+H)
I-122	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,81 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,56 – 2,39 (m, 1H), 2,25 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H)	FA: *m/z* = 625,1 (M+H)

I-277b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 1H), 4,21 – 4,09 (m, 4H), 3,93 – 3,84 (m, 1H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,78 – 2,69 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,71 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,87 – 0,82 (m, 2H), 0,56 – 0,44 (m, 2H).	FA: *m/z* = 585,3 (M+H)
I-277a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,05 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 7,9, 1,7 Hz, 1H), 6,48 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,21 – 4,10 (m, 4H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,79 – 2,71 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,50 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H), 0,89 – 0,82 (m, 2H), 0,56 – 0,45 (m, 2H).	FA: *m/z* = 585,3 (M+H)
I-277	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,03 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 7,9, 1,6 Hz, 1H), 6,47 (s, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,79 – 4,68 (m, 1H), 4,22 – 4,06 (m, 4H), 3,91 – 3,83 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,76 – 2,69 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,48 – 2,40 (m, 1H), 2,23 (dt, J = 14,1, 7,2 Hz, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,91 – 1,82 (m, 1H), 1,76 – 1,69 (m, 1H), 1,43 – 1,33 (m, 1H), 0,86 – 0,79 (m, 2H), 0,55 – 0,44 (m, 2H).	FA: *m/z* = 585,5 (M+H)

I-329	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,31 (s, 2H), 7,23 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 6,91 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 4H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,17 – 3,08 (m, 1H), 2,86 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 2,68 (s, 6H), 2,66 (s, 1H), 2,54 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 602,0 (M+H)
I-252a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,62 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,80 – 4,71 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,37 (s, 1H), 3,17 – 3,02 (m, 1H), 2,81 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,46 (dd, J = 13,4, 7,2 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,92 – 1,84 (m, 1H), 1,42 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-252b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,32 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,22 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 9,6, 5,7 Hz, 2H), 4,18 – 4,11 (m, 2H), 3,99 – 3,90 (m, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,14 (s, 1H), 2,84 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,49 (dd, J = 14,1, 6,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 13,1, 9,3 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)
I-252	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,31 – 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,79 – 4,69 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,36 (s, 1H), 3,11 (ddd, J = 16,2, 10,1, 5,8 Hz, 1H), 2,80 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,49 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,55 – 1,46 (m, 1H).	FA: *m/z* = 569,4 (M+H)

I-288	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,76 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,90 (s, 1H), 6,02 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 2,51 (s, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 615,0 (M+H)
I-264a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,68 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 4,12 – 4,02 (m, 1H), 3,91 (ddd, J = 11,5, 10,1, 3,8 Hz, 1H), 3,13 – 3,01 (m, 1H), 2,82 – 2,73 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,61 – 1,49 (m, 1H).	FA: *m/z* = 597,4 (M+H)
I-264b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 4,09 (dd, J = 20,4, 5,1 Hz, 1H), 3,93 (ddd, J = 11,5, 10,1, 3,9 Hz, 1H), 3,09 (ddd, J = 15,7, 9,9, 6,2 Hz, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,46 (dt, J = 14,4, 7,1 Hz, 1H), 2,28 (dq, J = 12,8, 5,9 Hz, 1H), 1,59 (q, J = 11,5 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 597,4 (M+H)
I-264	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,84 – 4,76 (m, 1H), 4,19 (ddd, J = 14,6, 6,0, 3,3 Hz, 3H), 4,09 (dd, J = 20,5, 5,0 Hz, 1H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 3,14 – 3,03 (m, 1H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,50 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 1,64 – 1,53 (m, 1H).	FA: *m/z* = 597,2 (M+H)

I-325	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,60 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,23 – 7,12 (m, 2H), 7,03 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 2,96 – 2,89 (m, 2H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 565,2 (M+H)
I-282a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,20 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,76 (s, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,15 – 3,07 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,29 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 599,2 (M+H)
I-282b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,5 Hz, 2H), 6,77 (s, 1H), 5,95 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,15 – 3,06 (m, 1H), 2,83 – 2,74 (m, 1H), 2,53 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 599,2 (M+H)
I-282	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,18 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,75 (s, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,81 – 4,68 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 4H), 3,96 – 3,86 (m, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,52 – 2,39 (m, 1H), 2,29 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,92 – 1,80 (m, 1H), 1,58 – 1,45 (m, 1H).	FA: *m/z* = 599,4 (M+H)

I-41a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 5,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 15,9, 8,1 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 4,11 – 4,05 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,16 – 2,05 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,46 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-41b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 – 7,24 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 6,9 Hz, 2H), 7,13 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 4,10 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,88 (dd, *J* = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,04 (s, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-154	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-110	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 15,6, 7,7 Hz, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 4,00 (s, 2H), 3,89 (dd, *J* = 11,3, 3,0 Hz, 2H), 2,81 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,48 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,18 (ddd, *J* = 17,9, 16,8, 6,2 Hz, 2H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,61 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 1,55 – 1,16 (m, 4H).	FA: *m/z* = 623,5 (M+H)

I-103	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,74 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,83 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,80 (dd, *J* = 16,1, 8,1 Hz, 1H), 4,32 – 4,01 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,10 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,43 (dd, *J* = 21,5, 9,9 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 579,3 (M+H)
I-9a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-141	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,12 (s, 1H), 4,92 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 4,77 (dd, *J* = 16,0, 8,0 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,16 – 2,08 (m, 1H), 1,92 – 1,83 (m, 1H), 1,40 (dd, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)
I-9b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 – 7,32 (m, 2H), 7,31 – 7,26 (m, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,79 (dd, *J* = 16,0, 8,1 Hz, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 2,48 (dd, *J* = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,26 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 (dd, *J* = 7,2, 4,7 Hz, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-207	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,85 (t, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,79 – 7,71 (m, 2H), 7,68 (dd, *J* = 8,0, 1,1 Hz, 1H), 7,54 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 4,83 – 4,77 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,48 – 1,40 (m, 1H).	FA: *m/z* = 571,0 (M+H)

I-90a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,55 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-90b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 – 7,26 (m, 3H), 5,50 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,41 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-90	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 5,49 (s, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-11a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 5,88 (s, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,52 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,87 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 553,1 (M+H)
I-11b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,37 – 7,20 (m, 3H), 5,89 (s, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,44 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 553,1 (M+H)

I-11	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,65 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 – 7,23 (m, 3H), 5,87 (s, 1H), 4,81 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,08 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,06 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,56 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 2H).	FA: *m/z* = 553,1 (M+H)
I-100	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35 – 7,27 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 5,9, 2,2 Hz, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,45 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 549,1 (M+H)
I-102a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H), 7,25 (dd, *J* = 5,7, 3,3 Hz, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,80 – 4,74 (m, 1H), 4,19 – 4,09 (m, 3H), 2,50 – 2,42 (m, 1H), 2,26 – 2,19 (m, 1H), 2,14 – 2,06 (m, 1H), 1,88 – 1,82 (m, 1H), 1,43 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-102b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,23 – 4,11 (m, 3H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,30 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,13 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94 – 1,90 (m, 1H), 1,48 – 1,42 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)
I-102	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,79 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,36 – 7,24 (m, 3H), 4,84 – 4,78 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,55 – 2,48 (m, 1H), 2,30 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,13 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,95 – 1,87 (m, 1H), 1,45 – 1,38 (m, 1H).	FA: *m/z* = 587,1 (M+H)

I-9	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,40 – 7,20 (m, 3H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,39 (m, 1H).	FA: *m/z* = 573,0 (M+H)
I-168	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,03 – 2,92 (m, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,41 (m, 1H).	FA: *m/z* = 550,1 (M+H)
I-41	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d*4) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,21 – 7,16 (m, 2H), 7,15 – 7,06 (m, 1H), 5,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,82 – 4,69 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 2H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,36 – 2,21 (m, 2H), 2,16 – 1,98 (m, 3H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,79 – 1,66 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 593,4 (M+H)
I-181	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,76 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,00 (t, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,74 – 7,69 (m, 1H), 7,61 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,82 (q, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,17 (qd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,50 (dt, *J* = 14,3, 7,6 Hz, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,15 (ddd, *J* = 12,5, 7,6, 4,4 Hz, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,5, 7,6 Hz, 1H), 1,43 (dt, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 587,2 (M+H)

I-203	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,82 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,63 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,85 – 4,79 (m, 1H), 4,18 (td, *J* = 10,7, 10,3, 5,8 Hz, 3H), 2,50 (dt, *J* = 14,2, 7,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,12 (m, 1H), 1,91 (dt, *J* = 14,8, 7,6 Hz, 1H), 1,44 (dt, *J* = 12,8, 9,0 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 607,1 (M+H)
I-143	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,26 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 7,17 (ddd, J = 8,0, 2,0, 1,0 Hz, 1H), 7,09 (t, J = 1,8 Hz, 1H), 7,04 (ddd, J = 7,8, 1,8, 1,0 Hz, 1H), 4,80 (p, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,54 – 2,46 (m, 1H), 2,26 (tq, J = 11,4, 5,7 Hz, 1H), 2,15 (ddd, J = 12,4, 7,3, 4,3 Hz, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,43 (dt, J = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 555,0 (M+H)
I-28	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,73 (dd, J = 1,7, 1,0 Hz, 1H), 7,61 – 7,54 (m, 4H), 4,77 (p, J = 7,9 Hz, 1H), 4,17 (dddt, J = 15,9, 9,7, 7,1, 3,5 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,52 – 2,43 (m, 1H), 2,24 (dt, J = 13,4, 6,7 Hz, 1H), 2,13 (ddt, J = 12,5, 8,5, 4,6 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,56 – 1,42 (m, 1H).	FA: *m/z* = 571,2 (M+H)
I-28b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,75 – 7,72 (m, 1H), 7,60 – 7,55 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,15 (tt, J = 9,8, 5,2 Hz, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,48 (dt, J = 13,3, 7,4 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,12 (ddd, J = 12,4, 7,6, 4,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,83 (m, 1H), 1,41 (dt, J = 13,1, 9,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 571,1 (M+H)

I-28a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,60 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,75 – 7,73 (m, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 3H), 7,54 (s, 1H), 4,77 (q, J = 7,9 Hz, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 3H), 2,78 (s, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,25 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 2,18 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,85 (m, 1H), 1,46 – 1,38 (m, 1H).	FA: *m/z* = 571,0 (M+H)
I-68	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,56 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 7,69 (dt, J = 8,7, 2,4 Hz, 2H), 7,62 – 7,55 (m, 3H), 7,51 (s, 1H), 4,76 (p, J = 8,1 Hz, 1H), 4,16 (ddtd, J = 13,3, 9,7, 7,1, 6,3, 3,8 Hz, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,46 (dq, J = 14,6, 7,4 Hz, 1H), 2,29 – 2,21 (m, 1H), 2,12 (ddt, J = 12,3, 8,2, 4,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,53 – 1,48 (m, 1H).	FA: *m/z* = 537,0 (M+H)
I-137	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,19 – 7,11 (m, 3H), 4,77 (p, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,17 (qd, *J* = 9,8, 5,8 Hz, 3H), 2,53 (s, 3H), 2,48 (dd, *J* = 13,2, 7,2 Hz, 1H), 2,25 (dt, *J* = 14,0, 7,1 Hz, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 12,5, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 522,2 (M+H)
I-69	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 12,6, 7,8 Hz, 2H), 7,78 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,56 – 7,53 (m, 1H), 4,77 (p, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,16 (dddt, *J* = 15,9, 9,7, 7,0, 3,4 Hz, 3H), 2,79 (s, 3H), 2,47 (dq, *J* = 15,6, 8,0 Hz, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,13 (ddt, *J* = 12,4, 8,3, 4,8 Hz, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,45 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 606,0 (M+H)

I-145	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,49 – 7,43 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 5,1, 3,5 Hz, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,17 (qd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,50 (dt, *J* = 13,7, 7,6 Hz, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,14 (ddd, *J* = 12,3, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,90 (dt, *J* = 13,5, 7,2 Hz, 1H), 1,42 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	FA: *m/z* = 589,0 (M+H)
I-65	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,05 (s, 1H), 8,60 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,27 – 7,13 (m, 2H), 7,02 (dd, J = 13,8, 5,9 Hz, 3H), 4,88 (s, 2H), 4,31 – 4,04 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 2,55 – 2,36 (m, 4H), 2,35 – 2,23 (m, 4H), 1,69 – 1,51 (m, 1H).	FA: *m/z* = 519,2 (M+H)
I-292a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,16 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 7,12 – 7,04 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,30 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,00 (m, 2H), 2,94 – 2,80 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 544,5 (M+H)
I-292b	RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,15 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 7,13 – 7,01 (m, 1H), 6,74 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,08 (m, 3H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 3,18 – 2,98 (m, 2H), 2,95 – 2,78 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,54 – 2,40 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,79 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H). LCMS: (FA) M+1 544,5	FA: *m/z* = 544,5 (M+H)

I-247a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 2H), 7,16 – 7,06 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,61 – 4,50 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 2H), 4,02 – 3,83 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,78 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,31 (m, 1H), 1,44 – 1,27 (m, 2H).	FA: *m/z* = 640,4 (M+H)
I-247b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 – 8,62 (m, 1H), 8,59 – 8,50 (m, 1H), 7,36 – 7,26 (m, 2H), 7,11 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,62 – 4,49 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,18 – 2,95 (m, 2H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,42 – 2,29 (m, 1H), 1,41 – 1,26 (m, 2H).	FA: *m/z* = 640,4 (M+H)
I-248a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,15 – 7,05 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,17 – 2,91 (m, 2H), 2,88 – 2,74 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 624,1 (M+H)
I-248b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,37 – 7,24 (m, 2H), 7,17 – 7,07 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 4,29 – 4,08 (m, 3H), 3,30 – 3,23 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 2H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 624,1 (M+H)

I-261a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 – 7,18 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 4H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,09 – 2,95 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)
I-261b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,56 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,24 – 7,15 (m, 2H), 6,89 (s, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,86 – 4,72 (m, 1H), 4,27 – 4,04 (m, 4H), 3,98 – 3,84 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 1H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)
I-263a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 3H), 3,40 – 3,23 (m, 1H), 3,12 – 2,94 (m, 2H), 2,90 – 2,75 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,39 (m, 1H), 2,33 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,78 (m, 1H), 1,50 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-263b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,17 (s, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,23 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 3,41 – 3,24 (m, 1H), 3,15 – 2,95 (m, 2H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55 – 2,38 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,80 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)

I-306	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,19 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,64 (s, 1H), 4,79 (dd, J = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 4,66 (s, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,10 (m, 2H), 2,95 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,32 (m, 1H).	FA: *m/z* = 592,4 (M+H)
I-322	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,55 (d, J = 19,2 Hz, 1H), 7,96 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,21 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,85 – 4,73 (m,1 H), 4,31 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,78 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 2,63 – 2,46 (m, 4H), 2,36 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,58 – 1,49 (m, 1H).	FA: *m/z* = 564,1 (M+H)
I-261	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,29 – 7,16 (m, 2H), 6,90 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,06 (m, 4H), 3,99 – 3,83 (m, 1H), 3,08 – 2,92 (m, 1H), 2,92 – 2,76 (m, 1H), 2,62 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,54 – 1,34 (m, 1H).).	FA: *m/z* = 565,3 (M+H)
I-149	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,44 – 7,34 (m, 1H), 7,33 – 7,29 (m, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,84 – 4,69 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 3H), 2,57 – 2,38 (m, 1H), 2,34 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,32 (m, 1H).	FA: *m/z* = 609,3 (M+H)

I-63	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,32 – 4,07 (m, 3H), 3,78 (s, 3H), 2,58 – 2,38 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,79 (m, 1H), 1,48 – 1,31 (m, 1H).	FA: *m/z* = 603,3 (M+H)
I-240	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 4,86 – 4,74 (m, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 3H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,84 (m, 1H),	FA: *m/z* = 457,3 (M+H)
I-142	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,39 – 7,16 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (s, 2H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,60 – 2,39 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 553,3 (M+H)
I-229	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,80 (s, 1H), 8,73 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 4,88 – 4,77 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 3H), 2,58 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,99 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H).	FA: *m/z* = 441,0 (M+H)
I-85	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,29 (td, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 7,06 – 6,88 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 569,2 (M+H)

I-86	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,87 – 7,67 (m, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 2H), 7,34 – 7,25 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 3H), 2,59 – 2,40 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 573,1 (M+H)
I-40	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 – 7,49 (m, 2H), 7,49 – 7,37 (m, 1H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,87 – 4,71 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,57 – 2,43 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 591,1 (M+H)
I-48	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,66 – 7,59 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,40 – 7,28 (m, 1H), 7,10 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,09 (m, 3H), 2,60 – 2,44 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,33 (m, 1H).	FA: *m/z* = 591,1 (M+H)
I-136	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,30 – 7,17 (m, 3H), 7,15 (s, 2H), 5,08 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,33 – 4,14 (m, 3H), 3,10 (dd, J = 13,4, 6,5 Hz, 1H), 3,01 (dd, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 2,64 – 2,42 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 553,5 (M+H)
I-16a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,45 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 618,9 (M+H)

I-16b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 – 7,41 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,28 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 3H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,83 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 618,9 (M+H)
I-138	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,62 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,13 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,65 (dd, J = 7,9, 1,1 Hz, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,29 – 4,11 (m, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,37 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,82 (m, 1H),	FA: *m/z* = 552,1 (M+H)
I-183	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 2H), 7,50 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,19 (td, J = 8,2, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,4, 1,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,83 (td, J = 7,4, 1,0 Hz, 1H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 2,94 (s,4 H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,38 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,81 (m, 1H), 1,52 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 533,2 (M+H)
I-83	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,66 – 6,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,27 – 4,11 (m, 3H), 3,40 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,93 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,58 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 564,2 (M+H)

I-114	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (d, J = 24,8 Hz, 2H), 7,59 (dd, J = 11,2, 4,5 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 0,8 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,19 – 7,12 (m, 1H), 7,08 – 7,01 (m, 1H), 6,51 (dd, J = 3,2, 0,8 Hz, 1H), 5,44 (s, 2H), 4,86 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 528,1 (M+H)
I-108	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 – 8,42 (m, 2H), 7,59 (dd, J = 42,0, 1,2 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 18,2, 1,3 Hz, 1H), 7,35 – 7,24 (m, 3H), 7,23 – 7,14 (m, 2H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 3H), 3,37 – 3,27 (m, 2H), 3,06 – 2,88 (m, 2H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	FA: *m/z* = 503,2 (M+H)
I-196		FA: *m/z* = 495,0 (M+H)
I-66	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,60 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,22 – 6,14 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 3H), 4,03 (s, 2H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 513,0 (M+H)
I-146	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 – 8,55 (m, 2H), 7,70 – 7,56 (m, 1H), 7,54 – 7,46 (m, 1H), 7,34 – 7,10 (m, 4H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,29 – 4,11 (m, 3H), 3,33 (m, 2 H), 3,04 – 2,91 (m, 2H), 2,61 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,22 – 2,09 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,51 – 1,35 (m, 1H).	FA: *m/z* = 537,3 (M+H)

I-119	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 – 7,70 (m, 1H), 7,63 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 3,4, 1,3 Hz, 1H), 6,31 (dd, J = 3,4, 0,7 Hz, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 3H), 4,14 (s, 2H), 2,62 – 2,43 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,95 – 1,88 (m, 1H), 1,53 – 1,38 (m, 1H).	FA: *m/z* = 547,1 (M+H)
I-43	^{1}H RMN (400 MHz, CDCl3) δ 8,82 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26 – 7,23 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 5,41 (br, 2H), 4,87 – 4,68 (m, 1H), 4,43 – 4,31 (m, 2H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 3,99 (s, 2H), 2,63 – 2,49 (m, 1H), 2,42 – 2,27 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 1H), 1,54 – 1,37 (m, 1H).	FA: *m/z* = 523,2 (M+H)
I-253	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,26 – 8,10 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,46 – 7,41 (br s, 2H), 7,40 – 7,35 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 5,20 – 5,12 (m, 1H), 4,91 – 4,85 (m, 1H), 4,76 – 4,59 (m, 1H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,26 – 3,18 (m, 1H), 3,15 – 3,08 (m, 1H), 3,00 – 2,86 (m, 2H), 2,79 – 2,65 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 599,1 (M+H)
I-253a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 2,97 (m, 2H), 2,95 – 2,81 (m, 1H), 2,48 (dt, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 2,33 – 2,18 (m, 1H), 2,20 – 2,07 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,39 (dt, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 599,1 (M+H)

I-253b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,27 – 3,21 (m, 1H), 3,19 – 2,96 (m, 2H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,48 (dt, *J* = 13,9, 7,8 Hz, 1H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 1H), 1,88 (dt, *J* = 13,6, 7,3 Hz, 1H), 1,39 (dt, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 599,1 (M+H)
I-291	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,58 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,03 (s, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 4,11 – 4,02 (m, 1H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,53 – 2,46 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 560,2 (M+H)
I-291a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,16 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,37 (br s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 1,93 (ddd, *J* = 11,7, 7,5, 3,3 Hz, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,25 (dt, *J* = 12,7, 9,3 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 560,2 (M+H)

I-291b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,44 – 7,40 (br s, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,91 – 4,82 (m, 2H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 3,83 (ddd, J = 11,6, 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,02 (m, 1H), 1,92 (ddd, J = 12,1, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,24 (dt, J = 12,7, 9,3 Hz, 1H)	FA: m/z = 560,2 (M+H)
I-317	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,27 – 7,16 (m, 3H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,98 – 3,89 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,02 – 2,91 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,16 (s, 1H), 1,97 – 1,90 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: m/z = 579,1 (M+H)
I-307	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,52 – 7,47 (m, 1H), 7,46 – 7,39 (m, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,03 – 2,93 (m, 2H), 2,84 – 2,75 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,71 (m, 1H), 1,32 – 1,24 (m, 1H)	FA: m/z = 578,4 (M+H)

I-307a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,36 (br s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 2H), 3,05 – 2,92 (m, 2H), 2,85 – 2,74 (m, 1H), 2,57 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,96 (ddd, *J* = 12,0, 7,3, 3,7 Hz, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-307b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,62 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,45 – 7,36 (br s, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,79 (s, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,06 – 2,91 (m, 2H), 2,87 – 2,73 (m, 1H), 2,56 – 2,52 (m, 1H), 2,36 – 2,27 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,73 (dt, *J* = 13,3, 6,9 Hz, 1H), 1,27 (dt, *J* = 12,3, 9,1 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 578,4 (M+H)
I-274	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,44 – 7,40 (br s, 2H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 4,91 – 4,86 (m, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,13 – 4,05 (m, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,93 – 2,65 (m, 4H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,32 – 1,26 (m, 1H)	FA: *m/z* = 564,4 (M+H)

I-274a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,48 – 7,12 (m, 4H), 6,87 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,02 – 3,89 (m, 2H), 3,11 – 2,94 (m, 2H), 2,93 – 2,64 (m, 3H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 (ddd, J = 11,8, 7,4, 3,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,28 (dt, J = 12,7, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 564,4 (M+H)
I-274b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,27 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,54 – 7,08 (m, 4H), 6,87 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,93 – 4,84 (m, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,92 – 2,65 (m, 3H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,96 (ddd, J = 11,7, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,26 (dt, J = 12,8, 9,2 Hz, 1H)	FA: m/z = 564,4 (M+H)
I-334	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,56 (br s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,33 – 7,25 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 4,88 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,79 (m, 3H), 3,19 (s, 1H), 2,89 – 2,74 (m, 2H), 2,36 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,41 (s, 9H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 664,4 (M+H)

I-311b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,11 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,45 – 7,40 (br s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,08 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,85 (m, 2H), 3,14 – 2,97 (m, 2H), 2,83 – 2,71 (m, 1H), 2,60 – 2,52 (m, 1H), 2,38 – 2,25 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,17 – 2,03 (m, 1H), 1,89 (ddd, J = 11,9, 7,6, 3,8 Hz, 1H), 1,77 – 1,65 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H)	FA: m/z = 612,3(M+H)
I-311a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,12 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (br s, 2H), 7,32 (s, 1H), 7,21 (d, J = 1,1 Hz, 2H), 6,66 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,07 (dd, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,13 – 2,97 (m, 2H), 2,82 – 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,52 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,22 (s, 3H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,94 (ddd, J = 11,7, 7,4, 3,6 Hz, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,25 (m, 1H)	FA: m/z = 612,3 (M+H)
I-255b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,15 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,49 – 7,36 (m, 3H), 7,25 – 7,12 (m, 2H), 6,67 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,83 (m, 2H), 2,75 – 2,63 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,78 – 1,65 (m, 1H), 1,33 – 1,17 (m, 1H)	FA: m/z = 598,3 (M+H)

I-255a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,61 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,16 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,25 – 7,14 (m, 2H), 6,68 (s, 1H), 5,17 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,60 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 2H), 3,23 – 3,02 (m, 2H), 2,98 – 2,82 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,35 – 2,21 (m, 1H), 2,10 (s, 1H), 1,94 (s, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,16 (m, 1H)	FA: m/z = 598,2 (M+H)
I-349	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,86 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,07 (m, 3H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H)	FA: m/z = 549,0 (M+H)
I-349a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,1, 1,5 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,87 (m, 2H), 2,65 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,10 (m, 3H), 1,95 – 1,85 (m, 1H), 1,47 – 1,36 (m, 1H).	FA: m/z = 549,2 (M+H)
I-349b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,17 (dd, J = 8,0, 1,7 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,51 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,08 – 2,85 (m, 2H), 2,67 – 2,45 (m, 2H), 2,32 – 2,09 (m, 3H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H)	FA: m/z = 548,9 (M+H)

I-300a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,86 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 4H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,79 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 4H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)
I-300b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 9,86 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,76 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 4,30 – 4,13 (m, 4H), 4,00 – 3,92 (m, 1H), 3,15 – 3,03 (m, 1H), 2,90 – 2,80 (m, 1H), 2,58 – 2,47 (m, 4H), 2,32 – 2,13 (m, 2H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,52 – 1,40 (m, 1H)	FA: *m/z* = 580,4 (M+H)
I-268	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 3,3 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,45 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,91 – 4,84 (m, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 4H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 611,1 (M+H)
I-268a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 4H), 3,87 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,35 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,71 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 611,2 (M+H)

I-268b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 8,26 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,63 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 3H), 7,18 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 3,90 (m, 4H), 3,86 – 3,76 (m, 1H), 2,99 – 2,86 (m, 1H), 2,81 – 2,70 (m, 1H), 2,38 – 2,26 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,89 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,23 (m, 1H)	FA: m/z = 611,2 (M+H)
I-286	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,89 – 4,84 (m, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,15 – 4,05 (m, 2H), 3,98 – 3,80 (m, 3H), 3,12 – 2,99 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,80 – 1,68 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 582,1 (M+H)
I-286a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,32 (m, 3H), 7,29 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,60 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,81 (m, 3H), 3,11 – 2,99 (m, 1H), 2,87 – 2,77 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,89 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,30 – 1,19 (m, 1H)	FA: m/z = 580,1 (M+H)

I-286b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,82 (m, 3H), 3,12 – 3,00 (m, 1H), 2,86 – 2,75 (m, 1H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 580,1 (M+H)
I-297	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,58 (m, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,87 (m, 3H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: *m/z* = 614,1 (M+1)
I-297a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,17 – 4,04 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 3H), 3,23 – 3,10 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,14 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 614,1 (M+H)

I-297b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,17 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,00 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,17 – 3,88 (m, 5H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 3,00 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 615,2 (M+H)
I-303	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,18 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,50 – 7,38 (m, 3H), 7,20 – 7,11 (m, 2H), 6,09 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 4,72 – 4,58 (m, 1H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,98 – 3,87 (m, 3H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 2,99 – 2,78 (m, 2H), 2,53 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,79 – 1,68 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 597,1 (M+H)
I-341	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,14 – 7,03 (m, 2H), 6,81 (dd, J = 8,4, 2,6 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 4,91 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 4,03 – 3,93 (m, 3H), 3,87 – 3,77 (m, 1H), 3,67 (s, 3H), 2,87 – 2,65 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,40 – 2,28 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 2,04 – 1,92 (m, 1H), 1,85 – 1,73 (m, 1H), 1,37 – 1,24 (m, 1H)	FA: m/z = 575,3 (M+H)

I-339	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,89 – 4,82 (m, 1H), 4,72 – 4,53 (m, 1H), 4,14 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,76 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,02 – 2,89 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 – 2,22 (m, 1H), 2,16 – 2,03 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: m/z = 576,3 (M+H)
I-339a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,13 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,59 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 2H), 3,88 – 3,79 (m, 1H), 3,65 (s, 3H), 3,01 – 2,88 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,03 (m, 1H), 1,98 – 1,85 (m, 1H), 1,79 – 1,67 (m, 1H), 1,31 – 1,17 (m, 1H)	FA: m/z = 576,3 (M+H)
I-339b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,27 (s, 1H), 6,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,87 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,59 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,98 – 3,78 (m, 3H), 3,65 (s, 3H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,74 – 2,65 (m, 1H), 2,59 (s, 3H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,28 – 1,17 (m, 1H)	FA: m/z = 576,3 (M+H)

I-79	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,48 – 7,39 (m, 2H), 7,37 (s, 2H), 7,33 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 – 7,22 (m, 2H), 4,88 (d, *J* = 4,1 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 2H), 3,84 (s, 2H), 2,39 – 2,24 (m, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,02 – 1,91 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 507,2 (M+H)
I-87	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,82 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 2H), 7,40 – 7,22 (m, 6H), 6,49 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 4,87 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,72 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,36 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,76 (dd, *J* = 12,8, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (dd, *J* = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,11 (m, 1H), 1,12 (dt, *J* = 12,9, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 489,4 (M+H)
I-236	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,86 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,95 – 7,83 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,59 – 7,50 (m, 2H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,33 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,91 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,3 Hz, 1H), 3,97 (dd, *J* = 9,7, 6,5 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 13,2, 5,9 Hz, 1H), 3,72 (dd, *J* = 8,9, 4,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,13 (m, 2H), 1,18 (dt, *J* = 12,1, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 508,9 (M+H)

I-158	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,21 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,62 – 7,52 (m, 2H), 7,51 – 7,38 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,60 (td, *J* = 8,2, 6,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,3, 8,6 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 509,4 (M+H)
I-134	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9,16 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,54 – 7,46 (m, 3H), 7,43 (dd, *J* = 8,4, 6,2 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,63 – 4,55 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 3,99 – 3,92 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 1,40 (dt, *J* = 13,3, 8,6 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 475,4 (M+H)
I-150	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 5,44 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H), 1,34 – 1,26 (m, 1H), 0,82 – 0,76 (m, 2H), 0,67 – 0,60 (m, 2H)	FA: *m/z* = 527,1 (M+H)
I-144	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,33 – 7,11 (m, 10H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,10 (m, 5H), 3,99 (s, 2H), 2,54 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,08 (m, 2H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,46 – 1,34 (m, 1H)	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)
I-218	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,10 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 1H)	FA: *m/z* = 479,1 (M+H)

I-172	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 2,06 – 1,86 (m, 2H), 1,83 – 1,56 (m, 4H), 1,49 – 1,37 (m, 2H), 1,33 – 0,96 (m, 5H)	FA: *m/z* = 545,1 (M+H)
I-226	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,99 (q, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,95 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,38 (m, 4H)	FA: *m/z* = 477,1 (M+H)
I-242	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,82 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 4,87 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,86 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 475,1 (M+H)
I-215	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,91 – 7,84 (m, 2H), 7,74 – 7,65 (m, 2H), 7,60 – 7,52 (m, 2H), 4,87 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,10 (m, 2H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 537,4 (M+H)
I-56	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 5H), 5,93 (s, 1H), 4,87 – 4,73 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 3H), 2,57 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,82 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 539,0 (M+H)
I-211	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,11 (m, 2H), 1,96 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 463,2 (M+H)

I-228	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,71 (s, 2H), 2,93 (t, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,79 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,36 – 2,11 (m, 4H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 518,1 (M+H)
I-224	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 4,86 – 4,76 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,65 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 2,57 – 2,45 (m, 2H), 2,34 – 2,12 (m, 2H), 1,96 – 1,71 (m, 6H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 532,2 (M+H)
I-117a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 539,1 (M+H)
I-117b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 4H), 2,55 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,48 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 540,1 (M+H)
I-117	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,33 – 7,15 (m, 4H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,30 – 4,06 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 537,4 (M+H)
I-106a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 – 7,08 (m, 5H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 503,1 (M+H)

I-106b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,34 – 7,15 (m, 5H), 4,85 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 4H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,10 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 503,4 (M+H)
I-106	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 – 7,16 (m, 5H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 4H), 2,54 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,09 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,65 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 503,3 (M+H)
I-59	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,68 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,35 (m, 3H), 7,33 – 7,21 (m, 2H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,78 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,6, 6,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 4H), 2,36 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 2,01 – 1,90 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: *m/z* = 569,1 (M+H)
I-52	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,65 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,36 (m, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,90 (m, 4H), 2,45 (s, 3H), 2,29 (dd, *J* = 13,4, 7,3 Hz, 1H), 2,15 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,26 (m, 1H)	FA: *m/z* = 582,9 (M+H)
I-20a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,20 (tt, *J* = 15,9, 7,8 Hz, 2H), 4,07 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,57 – 2,42 (m, 2H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 2,11 – 1,84 (m, 3H), 1,42 (dt, *J* = 12,6, 9,2 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)

I-20b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,64 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 1,8 Hz, 1H), 7,47 – 7,41 (m, 1H), 7,35 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,29 (ddd, *J* = 7,9, 2,0, 1,1 Hz, 1H), 4,69 (dq, *J* = 16,2, 8,3 Hz, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,90 (m, 4H), 3,20 – 3,12 (m, 1H), 2,74 – 2,64 (m, 1H), 2,39 (dt, *J* = 12,6, 7,5 Hz, 1H), 2,35 – 2,25 (m, 1H), 2,16 – 2,05 (m, 1H), 1,99 – 1,82 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,62 – 1,50 (m, 1H), 1,36 – 1,19 (m, 2H)	FA: *m/z* = 579,4 (M+H)
I-49	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,78 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 3H), 7,41 – 7,28 (m, 3H), 6,15 (s, 1H), 4,90 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 4,80 – 4,67 (m, 1H), 4,59 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,92 (m, 2H), 3,47 – 3,35 (m, 2H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,37 – 2,27 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 2,02 – 1,92 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 619,2 (M+H)
I-67	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,79 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,57 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,49 – 7,33 (m, 5H), 4,89 (dd, *J* = 4,5, 0,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,65 (m, 1H), 4,66 – 4,53 (m, 2H), 4,13 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,21 – 3,10 (m, 1H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 1H), 2,00 – 1,90 (m, 1H), 1,83 – 1,72 (m, 1H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: *m/z* = 601,2 (M+H)

I-89	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,09 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 4,2 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (br s, 2H), 7,39 – 7,31 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,61 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 4H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,81 – 1,69 (m, 1H), 1,32 – 1,19 (m, 1H)	FA: *m/z* = 542,9 (M+H)
I-111	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,62 (s, 2H), 8,21 (d, *J* = 7,4 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (br s, 2H), 7,19 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,08 (s, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 3,99 – 3,86 (m, 4H), 2,56 (q, *J* = 7,6 Hz, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H), 1,15 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H)	FA: *m/z* = 531,1 (M+H)
I-45	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,63 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,48 – 7,38 (br s, 2H), 7,16 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,07 – 6,96 (m, 3H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,99 – 3,91 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,35 – 2,20 (m, 4H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 517,1 (M+H)

I-123	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,49 – 7,38 (br s, 2H), 7,21 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,88 – 6,80 (m, 2H), 6,77 (dd, *J* = 8,2, 1,8 Hz, 1H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,29 (dd, *J* = 12,9, 7,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: *m/z* = 519,1 (M+H)
I-115	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 7,54 – 7,39 (br s, 2H), 7,39 – 7,29 (m, 4H), 7,29 – 7,22 (m, 1H), 7,08 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H), 4,86 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,79 – 4,62 (br s, 1H), 4,50 – 4,37 (m, 1H), 4,06 (dd, *J* = 9,7, 6,2 Hz, 1H), 3,96 (dd, *J* = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,77 (dd, *J* = 12,7, 5,8 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 2,28 (dt, *J* = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,13 (dt, *J* = 12,6, 8,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 505,4 (M+H)
I-60	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,50 – 7,38 (br s, 2H), 7,18 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,12 – 6,96 (m, 3H), 4,89 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,76 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,5, 6,1 Hz, 1H), 4,00 – 3,87 (m, 3H), 2,36 – 2,20 (m, 4H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,88 (m, 1H), 1,81 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 503,1 (M+H)

I-70	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 8,67 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 – 7,36 (m, 3H), 7,36 – 7,28 (m, 3H), 4,88 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 1H), 4,16 (s, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 4,03 – 3,88 (m, 4H), 2,37 – 2,25 (m, 1H), 2,18 – 2,04 (m, 1H), 1,95 (s, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,33 – 1,19 (m, 1H)	FA: *m/z* = 513,2 (M+H)
I-104	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,59 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,33 (m, 2H), 7,09 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,08 (m, 3H), 3,92 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,39 (m, 1H), 2,25 – 2,11 (m, 1H), 2,10 – 1,98 (m, 1H), 1,88 – 1,69 (m, 1H), 1,32 (m, 1H).	FA: *m/z* = 557,2 (M+H)
I-167	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,84 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,25 – 7,14 (m, 3H), 7,10 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 4,89 – 4,74 (m, 2H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 4,08 (s, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,15 – 3,09 (m, 2H), 3,09 – 3,00 (m, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,53 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 544,3 (M+H)
I-91	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,77 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,8, 7,4 Hz, 2H), 7,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 2H), 6,96 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 5,15 (s, 2H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,35 – 3,99 (m, 4H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,33 – 2,25 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 2,00 – 1,85 (m, 1H), 1,54 – 1,36 (m, 1H).	FA: *m/z* = 504,8 (M+H)
I-61		FA: *m/z* = 540,8 (M+H)
I-193		FA: *m/z* = 480,9 (M+H)

I-155		FA: *m/z* = 556,8 (M+H)
I-173		FA: *m/z* = 510,9 (M+H)
I-210		FA: *m/z* = 523,8 (M+H)
I-185		FA: *m/z* = 513,9 (M+H)
I-113		FA: *m/z* = 554,8 (M+H)
I-84		FA: *m/z* = 540,8 (M+H)
I-81		FA: *m/z* = 534,8 (M+H)
I-204		FA: *m/z* = 493,9 (M+H)
I-192		FA: *m/z* = 529,3 (M+H)
I-241		FA: *m/z* = 573,3 (M+H)
I-222		FA: *m/z* = 518,3 (M+H)
I-219		FA: *m/z* = 480,3 (M+H)
I-187		FA: *m/z* = 530,1 (M+H)
I-225		FA: *m/z* = 510,3 (M+H)
I-168		FA: *m/z* = 550,1 (M+H)

I-324	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,27 – 7,11 (m, 3H), 6,86 – 6,79 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,29 – 4,12 (m, 4H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,22 – 3,11 (m, 1H), 2,87 – 2,76 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 1H)	AA: *m/z* = 556,2 (M+H)
I-313	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 1H), 7,42 – 7,36 (m, 1H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 4H), 4,02 – 3,90 (m, 1H), 3,26 – 3,13 (m, 1H), 2,97 – 2,84 (m, 1H), 2,57 – 2,43 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H)	AA: *m/z* = 570,2 (M+H)
I-301b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 1H), 7,60 – 7,52 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,20 – 7,12 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 4H), 3,96 (d, *J* = 12,1, 7,6, 5,1 Hz, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,61 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,99 – 1,85 (m, 1H), 1,53 – 1,37 (m, 1H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-301a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,86 – 7,74 (m, 1H), 7,62 – 7,51 (m, 1H), 7,37 – 7,29 (m, 1H), 7,23 – 7,11 (m, 1H), 6,96 – 6,84 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 3H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,04 – 2,83 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)

I-301	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 – 7,73 (m, 1H), 7,62 – 7,50 (m, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 7,21 – 7,11 (m, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,28 – 4,08 (m, 4H), 4,04 – 3,91 (m, 1H), 3,04 – 2,84 (m, 2H), 2,60 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-289b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,79 – 7,73 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,54 – 7,48 (m, 1H), 7,12 – 6,99 (m, 1H), 6,08 – 5,95 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,34 – 4,07 (m, 5H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,13 (m, 1H), 2,01 – 1,86 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	AA: *m/z* = 601,1 (M+H)
I-289a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,63 – 7,57 (m, 1H), 7,57 – 7,47 (m, 1H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 4,85 – 4,76 (m, 1H), 4,35 – 4,08 (m, 5H), 2,59 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 1H)	AA: *m/z* = 601,1 (M+H)
I-289	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,84 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,70 (m, 1H), 7,61 – 7,55 (m, 1H), 7,53 – 7,45 (m, 1H), 7,03 (s, 1H), 6,03 – 5,95 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,32 – 4,05 (m, 5H), 2,58 – 2,43 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,37 (m, 1H)	AA: *m/z* = 601,1 (M+H)

I-254b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 – 7,74 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 6,96 – 6,87 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,95 – 2,82 (m, 1H), 2,60 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,84 (m, 1H), 1,51 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 531,6 (M+H)
I-254a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 1H), 7,25 – 7,12 (m, 3H), 6,95 – 6,88 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 531,5 (M+H)
I-254	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,69 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,80 – 7,72 (m, 1H), 7,56 – 7,51 (m, 1H), 7,25 – 7,09 (m, 3H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,27 – 4,05 (m, 4H), 3,98 – 3,88 (m, 1H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,92 – 2,80 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 531,1 (M+H)
I-257a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,24 – 7,14 (m, 2H), 6,77 – 6,69 (m, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 4H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,15 – 2,98 (m, 1H), 2,86 – 2,71 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,46 – 1,33 (m, 1H)	AA: *m/z* = 579,1 (M+H)

I-308	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,28 – 8,17 (m, 1H), 8,04 – 7,97 (m, 1H), 7,60 – 7,53 (m, 1H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 7,01 – 6,93 (m, 1H), 5,14 – 5,04 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,19 – 4,08 (m, 1H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,70 – 3,55 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,53 – 2,39 (m, 1H), 2,19 – 2,01 (m, 2H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,44 – 1,32 (m, 1H)	FA: *m/z* = 451,5 (M+H)
I-304	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,35 – 7,17 (m, 4H), 6,93 – 6,85 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 3H), 3,85 – 3,75 (m, 1H), 2,58 – 2,41 (m, 4H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,33 (m, 1H)	FA: *m/z* = 563 (M–H)
I-284b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,32 – 7,24 (m, 2H), 6,88 (s, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,36 – 4,26 (m, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,55 – 2,44 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 598 (M+H)
I-284a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 5,01 – 4,91 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,25 – 4,10 (m, 3H), 3,81 – 3,72 (m, 1H), 2,56 – 2,42 (m, 4H), 2,32 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	FA: *m/z* = 600 (M+H)
I-335	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (m, 2H), 7,14 – 7,08 (m, 2H), 6,93 – 6,86 (m, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,93 – 2,74 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 2H), 1,99 – 1,71 (m, 4H), 1,44 – 1,36 (m, 1H)	FA: *m/z* = 563,5 (M+H)

I-335a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,52 – 7,44 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,95 – 6,90 (m, 1H), 4,85 – 4,77 (m, 1H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,26 – 4,14 (m, 3H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,57 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 2H), 2,01 – 1,78 (m, 4H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 563 (M+H)
I-335b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,51 – 7,44 (m, 2H), 7,17 – 7,10 (m, 2H), 6,95 – 6,89 (m, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,33 – 4,28 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,95 – 2,78 (m, 2H), 2,58 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 2H), 2,02 – 1,75 (m, 4H), 1,50 – 1,39 (m, 1H)	FA: *m/z* = 563 (M+H)
I-309	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,73 – 8,68 (m, 1H), 8,58 – 8,53 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 6,85 – 6,77 (m, 1H), 5,93 – 5,86 (m, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,26 – 4,01 (m, 7H), 2,56 – 2,44 (m, 4H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 4H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	AA: *m/z* = 549,2 (M+H)
I-296	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-*d4*) δ 8,72 – 8,66 (m, 1H), 8,58 – 8,52 (m, 1H), 7,40 – 7,34 (m, 1H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 5,89 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,24 – 3,90 (m, 6H), 2,56 – 2,43 (m, 4H), 2,31 – 2,19 (m, 4H), 2,17 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H)	AA: *m/z* = 549,1 (M+H)
I-227	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,65 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,77 – 7,72 (m, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 1H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 7,25 – 7,19 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 3H), 3,09 – 2,99 (m, 1H), 2,66 – 2,46 (m, 3H), 2,32 – 2,24 (m, 1H), 2,21 – 2,03 (m, 7H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,39 (m, 1H)	AA: *m/z* = 592,1 (M+H)

I-38	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d4) δ 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,87 – 7,84 (m, 1H), 7,59 – 7,56 (m, 1H), 7,55 – 7,51 (m, 1H), 7,43 – 7,38 (m, 1H), 7,35 – 7,29 (m, 1H), 7,27 – 7,22 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 3,11 – 3,01 (m, 2H), 2,64 – 2,56 (m, 1H), 2,55 – 2,46 (m, 1H), 2,40 – 2,32 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,96 – 1,85 (m, 3H), 1,46 – 1,37 (m, 1H)	AA: *m/z* = 578,1 (M+H)
I-27a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 1H), 7,67 – 7,62 (m, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 1H), 7,44 – 7,40 (m, 1H), 7,40 – 7,36 (m, 1H), 7,30 – 7,23 (m, 1H), 4,64 – 4,53 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,88 (s, 3H), 1,43 – 1,32 (m, 1H)	FA: *m/z* = 614,3 (M+H)
I-50	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,93 – 7,88 (m, 1H), 7,53 (s, 2H), 7,40 – 7,24 (m, 3H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,74 – 1,63 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H), 0,68 – 0,48 (m, 4H)	FA: *m/z* = 579,1 (M+H)
I-99	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,33 (m, 2H)	FA: *m/z* = 633,4 (M+H)
I-62	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,83 – 8,72 (m, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 – 7,61 (m, 1H), 7,61 – 7,52 (m, 3H), 7,29 – 7,21 (m, 1H), 7,11 – 7,03 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,02 (m, 3H), 3,98 (s, 2H), 3,62 – 3,45 (m, 1H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,33 (m, 2H)	FA: *m/z* = 615,1 (M+H)

I-101	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,64 – 8,59 (m, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,40 – 7,33 (m, 1H), 7,26 – 7,19 (m, 2H), 4,26 – 4,12 (m, 2H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 4,02 (s, 2H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,32 – 2,22 (m, 1H), 1,65 – 1,47 (m, 2H), 1,44 – 1,32 (m, 1H)	FA: *m/z* = 587,2 (M+H)
I-337	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,71 – 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,77 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,17 (m, 5H), 3,33 (m, 1H), 2,49 (m, 4H), 2,27 (m, 1H), 2,23 – 2,10 (m, 1H), 1,91 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (m, 1H).	AA: *m/z* = 603,0 (M+H)
I-320	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,85 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,1 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,58 (amplio, 2H), 5,14 (s, 1H), 4,80 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 4,27 (m, 1H), 3,12 – 2,99 (m, 2H), 2,92 – 2,79 (m, 2H), 2,56 (m, 1H), 2,37 (m, 1H), 2,18 (m, 1H), 2,06 – 1,97 (m, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 1H).	AA: *m/z* = 581 (M+H)
I-320a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,24 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,19 (m, 3H), 3,06 (m, 2H), 2,94 – 2,78 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,93 (m, 1H), 1,58 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 581 (M+H)
I-320b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,28 – 7,19 (m, 2H), 7,07 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,81 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 3,11 – 3,03 (m, 2H), 2,93 – 2,75 (m, 2H), 2,52 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,17 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,45 (m, 1H).	AA: m/z = 581 (M+H)

I-278a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 – 7,20 (m, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,69 – 4,50 (m, 1H), 4,21 (m, 2H), 4,06 – 3,91 (m, 2H), 3,10 (m, 1H), 2,87 (m, 2H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-278b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,23 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,08 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,61 (m, 1H), 4,20 (m, 2H), 3,96 (m, 2H), 3,17 – 3,04 (m, 2H), 2,95 – 2,75 (m, 2H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,45 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-310	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,40 – 7,30 (m, 3H), 7,15 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,29 (dd, J = 12,5, 2,6 Hz, 1H), 5,15 (dd, J = 12,5, 1,9 Hz, 1H), 4,77 (q, J = 8,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 3H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 565(M+H)
I-310a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,34 (s, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,37 (s, 1H), 5,28 (dd, J = 12,5, 2,3 Hz, 1H), 5,14 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,26 – 4,05 (m, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 1H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,81 (m, 1H), 1,45 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)

I-278	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,90 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 7,63 (s, 1H), 7,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,02 (s, 1H), 5,14 (s, 1H), 4,44 – 4,25 (m, 3H), 4,09 (s, 1H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,07 (m, 2H), 2,93 – 2,76 (m, 2H), 2,59 – 2,45 (m, 2H), 1,62 – 1,50 (m, 1H).	AA: m/z = 597 (M+H)
I-310b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40 – 7,27 (m, 3H), 7,14 (s, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,28 (dd, *J* = 12,5, 2,2 Hz, 1H), 5,13 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 4,81 – 4,72 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 3H), 2,55 – 2,36 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,81 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 565 (M+H)
I-336	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,23 (s, 2H), 7,10 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,05 (m, 4H), 3,46 – 3,36 (m, 1H), 2,96 – 2,84 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,20 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,41 – 1,30 (m, 1H).	AA: m/z = 698 (M+H)
I-327	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,91 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 3H), 2,53 – 2,38 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,42 (m, 1H).	AA: m/z = 599 (M+H)
I-321	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,26 – 7,12 (m, 3H), 4,84 – 4,79 (m, 1H), 4,26 – 4,08 (m, 3H), 3,11 – 3,02 (m, 1H), 3,01 – 2,65 (m, 4H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,12 (m, 1H), 1,87 (s, 3H), 1,49 – 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 578 (M+H)
I-318	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 – 8,46 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,23 (s, 3H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,18 – 2,91 (m, 4H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,34 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,96 (s, 3H), 1,92 – 1,85 (m, 1H), 1,44 – 1,40 (m, 1H).	AA: m/z = 544 (M+H)

I-331	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,70 – 8,60 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,52 (dd, J = 7,8, 4,5 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,35 – 4,23 (m, 1H), 4,21 – 4,11 (m, 3H), 2,52 – 2,49 (m, 3H), 2,49 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,12 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 574 (M+H)
I-287	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,91 – 5,78 (m, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 4H), 3,98 – 3,85 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 1H), 2,90 – 2,82 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-287a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 5,90 – 5,76 (m, 1H), 4,80 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 4H), 3,97 – 3,88 (m, 1H), 3,10 – 2,99 (m, 1H), 2,91 – 2,77 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,51 – 2,45 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-287b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,55 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,11 (s, 1H), 5,81 – 5,68 (m, 1H), 4,72 – 4,60 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 4H), 3,91 – 3,73 (m, 1H), 3,01 – 2,85 (m, 1H), 2,83 – 2,70 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,45 (s, 3H), 2,42 – 2,33 (m, 1H), 2,22 – 2,10 (m, 1H), 2,10 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,39 – 1,26 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)

I-305	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,85 – 4,71 (m, 1H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,22 – 4,12 (m, 3H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,08 – 2,93 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,50 – 2,41 (m, 1H), 2,29 – 2,20 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,96 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 566(M+H)
I-305a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,85 (m, 1H), 1,48 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-305b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 4,04 – 3,92 (m, 1H), 3,07 – 2,95 (m, 1H), 2,85 – 2,75 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,53 – 2,44 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 566 (M+H)
I-315	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,37 – 7,26 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,71 (m, 1H), 4,32 – 4,24 (m, 1H), 4,23 – 4,10 (m, 3H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,27 – 3,17 (m, 1H), 3,08 – 2,98 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,29 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,44 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 620 (M+H)

I-275	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,20 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 4,01 – 3,88 (m, 1H), 3,13 – 3,03 (m, 1H), 2,92 – 2,79 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,34 – 2,24 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,96 – 1,81 (m, 1H), 1,47 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-285	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,39 – 8,27 (m, 1H), 7,70 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 7,7, 4,8 Hz, 1H), 7,14 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 4H), 4,00 – 3,89 (m, 1H), 3,21 – 3,08 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,49 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,32 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,12 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,83 – 4,68 (m, 1H), 4,29 – 4,09 (m, 4H), 4,03 – 3,85 (m, 1H), 3,19 – 3,02 (m, 1H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,28 – 2,19 (m, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 1,95 – 1,77 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)
I-285a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,34 (dd, J = 4,8, 1,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 7,8, 4,8 Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,83 – 4,69 (m, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 4H), 4,02 – 3,91 (m, 1H), 3,22 – 3,08 (m, 1H), 2,99 – 2,88 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,84 (m, 1H), 1,50 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 546 (M+H)

I-342	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 7,8, 1,2 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,71 – 7,57 (m, 2H), 7,51 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 2H), 4,26 – 4,14 (m, 3H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,35 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,87 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 545 (M+H)
I-269	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,61 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 4,82 – 4,67 (m, 1H), 4,28 – 4,12 (m, 4H), 3,98 – 3,84 (m, 1H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,54 (s, 3H), 2,51 – 2,42 (m, 1H), 2,30 – 2,21 (m, 1H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,92 – 1,82 (m, 1H), 1,48 – 1,32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,27 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,83 – 4,70 (m, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 4H), 3,94 – 3,84 (m, 1H), 2,99 – 2,85 (m, 2H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,30 – 2,19 (m, 1H), 2,21 – 2,08 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,32 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)
I-269b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,28 (dd, J = 5,1, 0,8 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 4,83 – 4,72 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 4H), 3,98 – 3,87 (m, 1H), 3,02 – 2,89 (m, 2H), 2,78 – 2,68 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 2,21 – 2,09 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 551 (M+H)

I-2	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,71 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,96 – 1,84 (m, 1H), 1,49 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 574 (M+H)
I-36	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,54 (amplio, 2H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,46 – 7,37 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,84 – 4,77 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,33 – 2,23 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,91 (dd, J = 13,7, 7,4 Hz, 1H), 1,51 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 538 (M+H)
I-31	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 4,58 (dd, J = 14,9, 7,1 Hz, 1H), 4,18 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,27 (dd, J = 17,4, 9,7 Hz, 3H), 2,78 (dt, J = 13,3, 6,8 Hz, 1H), 2,50 (dt, J = 22,7, 8,9 Hz, 2H), 2,38 (dd, J = 8,9, 4,6 Hz, 1H), 2,03 (d, J = 19,0 Hz, 2H), 1,44 – 1,29 (m, 1H).	AA: m/z = 594 (M+H)
I-151b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,42 – 7,29 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,87 – 4,72 (m, 1H), 4,24 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,46 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,44 (dt, J = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)

I-151a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,19 (qd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-151	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,44 – 7,30 (m, 3H), 6,10 (s, 1H), 4,88 – 4,75 (m, 1H), 4,19 (qd, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 3H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,21 – 2,12 (m, 1H), 1,99– 1,87 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-95	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,54 – 7,44 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 3H), 5,11 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 7,7 Hz, 1H), 4,30 – 4,07 (m, 3H), 2,55 – 2,47 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 – 2,08 (m, 2H), 1,91 (ddd, *J* = 13,4, 7,6, 4,1 Hz, 1H), 1,49 – 1,32 (m, 1H).	AA: m/z = 586,1 (M+H)
I-2a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (S, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, *J* = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, *J* = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-2b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (S, 1H), 7,84 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, *J* = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,59 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, *J* = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, *J* = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)

I-174	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,76 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 4,87 – 4,75 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,28 – 4,11 (m, 3H), 4,00 (dd, *J* = 11,3, 3,7 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 11,0 Hz, 1H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,28 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 2,17 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 1,92 (t, *J* = 11,2 Hz, 3H), 1,52 – 1,34 (m, 3H).	AA: m/z = 547,1 (M+H)
I-195	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 16,0, 7,9 Hz, 1H), 4,52 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 3H), 2,58 – 2,46 (m, 1H), 2,27 (dt, *J* = 13,9, 7,1 Hz, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 12,1, 7,5, 4,3 Hz, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 2H), 1,44 (dt, *J* = 12,8, 9,2 Hz, 1H), 1,01 (dd, *J* = 27,3, 6,7 Hz, 3H), 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 3H).	AA: m/z = 505,1 (M+H)
I-54	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,73 (d, *J* = 7,8, 1,1 Hz, 2H), 7,68 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 4,80 (dd, *J* = 19,9, 12,0 Hz, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 3H), 2,50 (t, *J* = 15,3 Hz, 1H), 2,28 (s, 1H), 2,17 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,45 (s, 1H).	AA: m/z = 598,0 (M+H)
I-1a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,38 (dt, *J* = 13,1, 8,7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614,0 (M+H)
I-1b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74 (d, 2H), 7,67 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 7,7, 1,0 Hz, 1H), 4,59 (dd, *J* = 14,6, 8,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 2H), 3,98 – 3,88 (m, 2H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,36 (dt, *J* = 13,1, 8,7 Hz, 1H).	AA: m/z = 614,0 (M+H)

I-21	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 6,29 (d, *J* = 3,3, 0,6 Hz, 1H), 6,22 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H), 5,83 (s, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,27 – 4,13 (m, 3H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,27 (dt, *J* = 14,5, 7,2 Hz, 1H), 2,22 – 2,13 (m, 1H), 1,97 – 1,85 (m, 1H), 1,44 (dt, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 529,1 (M+H)
I-29	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,0 (M+H)
I-29a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,10 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,45 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,1 (M+H)
I-29b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,87 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 1H), 4,18 (tt, *J* = 8,1, 4,2 Hz, 3H), 2,56 – 2,46 (m, 1H), 2,34 – 2,21 (m, 1H), 2,20 – 2,05 (m, 1H), 1,97 – 1,84 (m, 1H), 1,41 (dt, *J* = 13,0, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 540,1 (M+H)

I-5	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, *J* = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, *J* = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 4H), 1,43 (ddd, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-5a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,66 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, *J* = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, *J* = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 4H), 1,47 (ddd, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-5b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,31 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,25 (d, 1H), 4,84 – 4,73 (m, 1H), 4,19 (tt, *J* = 15,8, 7,8 Hz, 3H), 2,55 – 2,42 (m, 1H), 2,27 (td, *J* = 14,3, 5,7 Hz, 1H), 2,21 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 4H), 1,46 (ddd, *J* = 14,5, 9,2, 4,5 Hz, 1H).	AA: m/z = 553,1 (M+H)
I-47	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,29 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)

I-47a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,56 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,27 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)
I-47b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,70 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,39 – 7,31 (m, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 7,22 – 7,14 (m, 1H), 4,82 (s, 1H), 4,74 – 4,57 (m, 1H), 4,07 (ddd, *J* = 21,1, 9,0, 5,1 Hz, 3H), 2,46 – 2,32 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,15 (td, *J* = 8,6, 5,6 Hz, 1H), 2,08 – 2,00 (m, 1H), 1,84 – 1,74 (m, 1H), 1,35 – 1,28 (m, 1H).	AA: m/z = 552,1 (M+H)
I-15	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,75 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 – 7,25 (m, 3H), 5,33 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,19 (qd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,58 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,19 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,47 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 572,1 (M+H)
I-3	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,67 (t, 1H), 7,57 (s, 1H), 7,40 (d, 2H), 7,25 (t, 1H), 4,85 – 4,72 (m, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 3H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,85 (m, 4H), 1,42 (dtd, *J* = 12,8, 9,2, 3,4 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)

I-3a	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,65 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,99 – 1,78 (m, 4H), 1,40 (dt, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-3b	^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 8,0, 1,8 Hz, 2H), 7,23 (t, 1H), 4,84 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,03 (m, 3H), 2,55 – 2,41 (m, 1H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 1,98 – 1,79 (m, 4H), 1,43 (dt, *J* = 12,9, 9,2 Hz, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-153	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,61 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,33 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,18 (d, 1H), 4,78 – 4,66 (m, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 3H), 2,48 – 2,33 (m, 1H), 2,24 – 2,18 (m, 1H), 2,16 (s, 6H), 2,12 – 2,02 (m, 1H), 1,81 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 1,38 – 1,27 (m, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-2a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,64 (S, 1H), 7,84 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 8,0, 3,6 Hz, 2H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 4,86 – 4,70 (m, 1H), 4,28 – 4,10 (m, 3H), 2,57 – 2,41 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 46,9, 5,5 Hz, 2H), 1,92 (dt, J = 15,2, 7,0 Hz, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 1H).	AA: m/z = 574,0 (M+H)
I-153a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,62 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,13 (qd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 7H), 2,09 (ddd, *J* = 19,0, 12,1, 7,4 Hz, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,37 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)

I-153b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 7,9, 2,0, 1,2 Hz, 1H), 4,80 – 4,66 (m, 1H), 4,13 (qd, *J* = 9,8, 5,9 Hz, 3H), 2,51 – 2,40 (m, 1H), 2,30 – 2,15 (m, 7H), 2,09 (ddd, *J* = 19,0, 12,1, 7,4 Hz, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,39 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 566,1 (M+H)
I-164	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,78 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,60 – 7,48 (m, 2H), 7,40 – 7,27 (m, 2H), 5,71 (s, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,82 (dd, *J* = 16,2, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 9,9, 5,9 Hz, 3H), 2,59 – 2,47 (m, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 1H), 2,18 (ddd, *J* = 12,8, 7,9, 4,6 Hz, 1H), 1,92 (dd, *J* = 10,3, 5,0 Hz, 1H), 1,46 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 579,0 (M+H)
I-36a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,73 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,29 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 12,6, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,96 – 1,82 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)
I-36b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,70 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,47 – 7,33 (m, 3H), 5,55 (s, 1H), 4,81 (dd, *J* = 15,9, 8,0 Hz, 1H), 4,20 (qd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 3H), 2,57 – 2,45 (m, 1H), 2,29 (dt, *J* = 14,0, 7,0 Hz, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 12,6, 11,2, 7,4 Hz, 1H), 1,94 – 1,80 (m, 1H), 1,48 – 1,39 (m, 1H).	AA: m/z = 538,1 (M+H)

I-17	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,68 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,46 – 7,40 (m, 1H), 7,36 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,26 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,84 – 4,70 (m, 1H), 4,17 (qd, *J* = 9,8, 5,8 Hz, 3H), 2,56 – 2,42 (m, 1H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,13 (ddd, *J* = 14,4, 9,3, 5,6 Hz, 1H), 1,91 – 1,80 (m, 1H), 1,40 (dt, *J* = 12,9, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 583,0 (M+H)
I-4	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 1H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,40 – 1,33 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-4a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,44 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-4b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,34 – 7,29 (m, 2H), 7,28 – 7,20 (m, 1H), 5,84 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,22 – 4,11 (m, 3H), 2,53 – 2,40 (m, 2H), 2,28 – 2,18 (m, 1H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 1,42 – 1,34 (m, 1H).	AA: m/z = 539,1 (M+H)
I-237	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,87 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,84 (d, 1H) 4,90 – 4,82 (m, 1H), 4,29 – 4,17 (m, 3H), 2,48 (m, 1H) 2,36 (s, 3H), 2,35 – 2,28 (m, 1H), 2,25 – 2,18 (m, 1H), 2,04 – 1,93 (m, 1H), 1,54 – 1,46 (m, 1H).	AA: m/z = 493,1 (M+H)

I-231	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,72 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,84 – 7,79 (m, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,23 – 4,12 (m, 3H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,17 (ddd, *J* = 12,4, 10,9, 7,1 Hz, 1H), 1,94 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, *J* = 13,0, 9,1 Hz, 1H).	AA: m/z = 479,1 (M+H)
I-51	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,67 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,27 (t, 1H), 7,19 (d, 2H), 7,12 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 4,76 (dd, *J* = 15,9, 7,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,15 (m, 3H), 2,54 – 2,41 (m, 4H), 2,31 – 2,21 (m, 1H), 2,18 – 2,09 (m, 1H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 537,1 (M+H)
I-73a	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,69 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,32 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,43 (s, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,40 (s, 3H), 2,56 – 2,47 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,16 (m, 1H), 1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,50 – 1,42 (m, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-73b	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,64 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 7,28 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 3H), 3,36 (s, 3H), 2,52 – 2,42 (m, 1H), 2,27 – 2,19 (m, 1H), 2,19 – 2,11 (m, 1H), 1,93 – 1,88 (m, 1H), 1,46 – 1,37 (m, 1H).	AA: m/z = 597,0 (M+H)
I-314		FA: m/z = 579,4 (M+H)

I-178	^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8,63 (dd, *J* = 29,4, 15,7 Hz, 2H), 7,72 – 7,46 (m, 2H), 7,36 – 7,24 (m,3 H), 7,23 – 7,14 (m, 1H), 4,85 – 4,75 (m, 1H), 4,34 – 4,12 (m, 3H), 3,07 – 2,91 (m, 2H), 2,59 – 2,44 (m, 1H), 2,37 – 2,23 (m, 1H), 2,22 – 2,08 (m, 1H), 1,99 – 1,84 (m, 1H), 1,66 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,57 – 1,34 (m, 2H)	AA: m/z = 537,1 (M+H)
I-6	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,52 – 7,37 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 5,66 (s, 1H), 4,83 – 4,74 (m, 1H), 4,25 – 4,12 (m, 3H), 2,57 – 2,44 (m, 4H), 2,33 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (ddd, *J* = 20,4, 7,5, 4,4 Hz, 1H), 1,49 – 1,39 (m, 1H)	FA: m/z = 552,2 (M+H)
I-8	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,67 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,39 (d, *J* = 7,1 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,77 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 4,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 4,3 Hz, 1H), 4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,93 (m, 1H), 3,78 (q, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 1H), 3,09 – 2,98 (m, 2H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,23 – 2,13 (m, 1H), 1,17 – 1,11 (m, 1H)	FA: m/z = 568,2 (M+H)
I-12	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 2H), 8,28 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 – 7,28 (m, 2H), 7,25 (dt, *J* = 6,6, 2,1 Hz, 1H), 4,88 (dd, *J* = 4,5, 1,2 Hz, 1H), 4,76 – 4,63 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 3,99 – 3,88 (m, 2H), 3,13 – 2,70 (m, 2H), 2,36 – 2,24 (m, 1H), 2,11 (d, *J* = 5,7 Hz, 1H), 1,95 (td, *J* = 8,1, 3,7 Hz, 1H), 1,82 – 1,69 (m, 4H), 1,31 – 1,22 (m, 1H)	FA: m/z = 552,3 (M+H)

I-14a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,73 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,31 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 7,49 – 7,30 (br s, 2H), 7,37 – 7,25 (m, 3H), 5,13 (s, 1H), 4,85 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,47 (p, J = 7,8 Hz, 1H), 4,06 (dd, J = 9,8, 6,1 Hz, 1H), 3,96 (dd, J = 9,7, 6,7 Hz, 1H), 3,83 – 3,74 (m, 1H), 3,70 (q, J = 4,6 Hz, 1H), 2,77 – 2,54 (br s, 2H), 2,28 (dt, J = 12,7, 8,3 Hz, 1H), 2,23 – 2,12 (m, 1H), 1,16 (dt, J = 12,7, 8,8 Hz, 1H)	
I-14b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,75 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,59 – 8,36 (br s, 2H), 8,32 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,50 – 7,41 (br s, 2H), 7,41 – 7,30 (m, 3H), 5,29 (s, 1H), 4,95 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 9,7, 6,1 Hz, 1H), 3,97 (dd, J = 11,4, 6,7 Hz, 2H), 3,84 – 3,76 (m, 1H), 3,74 – 3,67 (m, 1H), 2,28 (dt, J = 12,6, 8,4 Hz, 1H), 2,23 – 2,14 (m, 1H), 1,19 – 1,14 (m, 1H)	
I-135	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,66 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,32 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 2H), 4,88 (dd, J = 4,5, 1,0 Hz, 1H), 4,77 – 4,63 (m, 1H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,90 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,31 (td, J = 12,2, 7,7 Hz, 1H), 2,17 – 2,06 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,82 – 1,70 (m, 1H), 1,58 (d, J = 7,2 Hz, 3H), 1,34 – 1,21 (m, 1H)	FA: m/z = 551,4 (M+H)

I-347	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,60 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,06 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,56 (s, 1H), 5,88 (s, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 4H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,10 – 2,97 (m, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,51 – 2,43 (m, 1H), 2,31 – 2,23 (m, 1H), 2,21 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,34 (m, 1H)	FA: m/z = 559,2 (M+H)
I-346	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,59 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,09 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,59 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 4H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,11 – 2,98 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,59 – 2,42 (m, 6H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,83 (m, 1H), 1,47 – 1,33 (m, 1H), 1,12 (t, J = 7,6 Hz, 3H)	FA: m/z = 573,2 (M+H)
I-1	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,79 – 7,64 (m, 3H), 7,43 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,64 – 4,54 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 2H), 3,37 – 3,30 (m, 2H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,45 – 2,34 (m, 1H), 1,93 (s, 3H), 1,42 – 1,31 (m, 1H)	FA: m/z = 616,0 (M+H)
I-29	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,73 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,89 – 7,80 (m, 2H), 7,71 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 4,86 – 4,75 (m, 1H), 4,25 – 4,14 (m, 3H), 2,52 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,22 – 2,12 (m, 1H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,43 (m, 1H)	

I-233	^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,67 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,29 – 7,20 (m, 3H), 7,12 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 5,75 – 5,58 (br s, 2H), 4,81 – 4,69 (m, 1H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,23 (dd, *J* = 9,9, 5,8 Hz, 1H), 4,08 (s, 2H), 2,73 – 2,24 (m, 6H), 2,20 – 2,09 (m, 1H), 2,03 – 1,93 (m, 1H), 1,48 – 1,37 (m, 1H)	FA: *m/z* = 537,1 (M+H)
I-32a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 545,5 (M+H)
I-32b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,63 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 7,50 – 7,44 (m, 2H), 7,42 (s, 2H), 7,36 – 7,28 (m, 2H), 7,26 – 7,19 (m, 1H), 4,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,08 (dd, *J* = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,00 – 3,89 (m, 4H), 2,71 – 2,61 (m, 1H), 2,44 – 2,34 (m, 1H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 2,16 – 2,06 (m, 1H), 1,98 – 1,83 (m, 3H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 545,5 (M+H)
I-344	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,72 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,3, 1,1 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,38 – 7,28 (m, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 2H), 4,33 – 4,27 (m, 1H), 4,23 – 4,13 (m, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,53 – 2,45 (m, 1H), 2,31 – 2,22 (m, 1H), 2,18 – 2,10 (m, 1H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,48 – 1,36 (m, 1H).	AA: m/z = 585,1 (M+H)

I-38a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,87 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,52 – 7,48 (m, 1H), 7,41 – 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,29 – 7,23 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 1H), 4,24 – 4,09 (m, 3H), 3,21 – 3,06 (m, 2H), 2,71 – 2,60 (m, 1H), 2,55 – 2,34 (m, 2H), 2,31 – 2,19 (m, 1H), 2,20 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,83 (m, 3H), 1,46 – 1,35 (m, 1H)	FA: *m/z* = 578,1 (M+H)
I-38b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,89 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,53 – 7,48 (m, 1H), 7,43 – 7,31 (m, 2H), 7,31 – 7,25 (m, 1H), 4,82 – 4,71 (m, 1H), 4,27 – 4,08 (m, 3H), 3,26 – 3,10 (m, 2H), 2,75 – 2,64 (m, 1H), 2,53 – 2,39 (m, 2H), 2,31 – 2,20 (m, 1H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,04 – 1,82 (m, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 1H)	FA: *m/z* = 578,1 (M+H)
I-262	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,65 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,31 (m, 3H), 7,07 (s, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,39 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 4,08 (m, 3H), 2,55 – 2,40 (m, 1H), 2,32 – 2,18 (m, 1H), 2,18 – 2,07 (m, 1H), 1,94 – 1,82 (m, 1H), 1,48 – 1,34 (m, 1H)	AA: *m/z* = 584,2 (M+H)
I-262a	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,49 – 7,38 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,7 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,86 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 9,7, 6,0 Hz, 1H), 4,01 – 3,88 (m, 2H), 3,73 – 3,59 (br s, 1H), 2,36 – 2,23 (m, 1H), 2,16 – 2,07 (m, 1H), 1,95 – 1,84 (m, 1H), 1,78 – 1,66 (m, 1H), 1,33 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 584,2 (M+H)

I-262b	^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,60 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 8,14 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,51 – 7,38 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 7,04 (s, 1H), 5,59 (s, 1H), 4,94 – 4,81 (br s, 1H), 4,74 – 4,61 (m, 1H), 4,30 – 4,14 (m, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 1H), 4,00 – 3,86 (m, 2H), 3,80 – 3,56 (br s, 1H), 2,36 – 2,20 (m, 1H), 2,15 – 2,08 (m, 1H), 2,00 – 1,86 (m, 1H), 1,80 – 1,69 (m, 1H), 1,31 – 1,18 (m, 1H)	FA: *m/z* = 584,2 (M+H)
I-265	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,33 – 7,22 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,0 Hz, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 12,9, 2,4 Hz, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 4H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 2,21 – 2,10 (m, 1H), 1,90 (dt, J = 15,3, 7,7 Hz, 1H), 1,50 – 1,37 (m, 1H)	AA: *m/z* = 564,0 (M+H)
I-265a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 2H), 4,29 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 13,0, 3,3 Hz, 1H), 2,54 – 2,50 (m, 4H), 2,32 – 2,20 (m, 1H), 2,20 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,43 (dt, J = 12,8, 9,1 Hz, 1H)	AA: *m/z* = 564,0 (M+H)
I-265b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,74 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,96 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,32 – 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,85 – 4,74 (m, 2H), 4,29 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,25 – 4,11 (m, 3H), 3,74 (dd, J = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 2,54 – 2,48 (m, 4H), 2,33 – 2,22 (m, 1H), 2,22 – 2,11 (m, 1H), 1,98 – 1,86 (m, 1H), 1,42 (dt, J = 12,9, 9,1 Hz, 1H)	AA: *m/z* = 564,0 (M+H)

I-345	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,64 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,97 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,18 (d, *J* = 1,2 Hz, 2H), 6,73 (s, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,38 – 5,28 (m, 1H), 5,02 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,37 – 4,25 (m, 2H), 4,20 (ddd, *J* = 11,4, 5,6, 3,0 Hz, 1H), 3,92 (td, *J* = 11,4, 10,8, 3,8 Hz, 1H), 3,15 – 3,02 (m, 1H), 2,84 – 2,73 (m, 1H), 2,71 – 2,62 (m, 1H), 2,60 – 2,54 (m, 1H), 2,53 (s, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,11 (ddd, *J* = 14,1, 9,7, 7,1 Hz, 1H), 1,64 (dt, *J* = 12,5, 9,8 Hz, 1H)	FA: *m/z* = 792,9 (M+H)
I-356	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,71 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,30 (s, 1 H) 7,42 (d, *J*=1,00 Hz, 1 H) 5,94 (s, 1 H) 4,73 – 4,85 (m, 1 H) 4,31 – 4,39 (m, 1 H) 3,95 – 4,23 (m, 6 H) 2,45 – 2,57 (m, 4 H) 2,24 – 2,32 (m, 1 H) 2,20 (s, 3 H) 2,13 (s, 3 H) 1,86 – 1,97 (m, 1 H) 1,43 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 563,1 (M+H)
I-356a	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (s, 1 H) 5,87 (s, 1 H) 4,73 – 4,84 (m, 1 H) 4,26 – 4,32 (m, 1 H) 4,13 – 4,23 (m, 3 H) 3,91 – 4,12 (m, 4 H) 2,44 – 2,55 (m, 4 H) 2,26 (m, 1 H) 2,12 – 2,18 (m, 4 H) 2,08 (s, 3 H) 1,86 – 1,98 (m, 1 H) 1,41 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 563,1 (M+H)
I-356b	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,69 (s, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 7,35 (s, 1 H) 5,85 (s, 1 H) 4,77 (quin, *J*=7,91 Hz, 1 H) 4,23 – 4,31 (m, 1 H) 4,11 – 4,20 (m, 3 H) 3,91 – 4,11 (m, 4 H) 2,45 – 2,54 (m, 4 H) 2,25 (m, 1 H) 2,10 – 2,16 (m, 4 H) 2,07 (s, 3 H) 1,84 – 1,95(m, 1 H) 1,41 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 563,1 (M+H)

I-357	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,70 (s, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 7,79 (s, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 7,13 – 7,18 (m, 1 H) 6,88 – 6,93 (m, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 4,77 – 4,84 (m, 1 H) 4,07 – 4,25 (m, 4 H) 3,88 – 3,97 (m, 1 H) 2,98 – 3,07 (m, 1 H) 2,81 – 2,91 (m, 1 H) 2,47 – 2,57 (m, 1 H) 2,23 – 2,33 (m, 1 H) 2,12 – 2,23 (m, 1 H) 1,88 – 2,04 (m, 1 H) 1,39 – 1,49 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-358	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,88 (s, 1 H) 8,57 – 8,60 (m, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,03 – 8,10 (m, 1 H) 7,89 – 7,95 (m, 1 H) 7,75 – 7,84 (m, 3 H) 4,77 – 4,84 (m, 1 H) 4,15 – 4,26 (m, 3 H) 2,48 – 2,58 (m, 1 H) 2,42 (s, 3 H) 2,14 – 2,37 (m, 2 H) 1,89 – 2,03 (m, 1 H) 1,40 – 1,51 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 574,1 (M+H)
I-359a	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=7,3 Hz, 1H), 7,44 (s, 2H), 7,39 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,04 (d, *J*=1,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,90 – 4,86 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, *J*=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 – 2,23 (m, 1H), 2,13 – 2,05 (m, 2H), 1,98 – 1,88 (m, 1H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,29 – 1,20 (m, 1H);	AA: *m/z* = 581,1 (M+H)
I-359b	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,59 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,17 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,47 – 7,37 (m, 3H), 7,36 – 7,32 (m, 2H), 7,05 – 7,02 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 4,88 (d, *J*=4,5 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,43 (dd, *J*=2,4, 14,7 Hz, 1H), 4,30 (d, *J*=14,3 Hz, 1H), 4,10 – 4,05 (m, 1H), 3,97 – 3,90 (m, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,32 – 2,25 (m, 1H), 2,15 – 2,04 (m, 1H), 1,97 – 1,88 (m, 1H), 1,78 – 1,69 (m, 1H), 1,30 – 1,20 (m, 1H)	FA: *m/z* = 581,1 (M+H)

I-360	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,82 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,46 – 7,51 (m, 1 H) 7,34 – 7,40 (m, 1 H) 7,11 – 7,15 (m, 1 H) 4,76 – 4,85 (m, 1 H) 4,13 – 4,26 (m, 3 H) 3,81 – 3,92 (m, 2 H) 2,81 – 2,93 (m, 2 H) 2,42 – 2,56 (m, 4 H) 2,12 – 2,33 (m, 2 H) 2,00 (s, 1 H) 1,89 – 1,98 (m, 1 H) 1,35 – 1,53 (m, 1 H)	FA: *m/z* = 576,1 (M+H)
I-361	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,64 (br s, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 7,39 (s, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,27 (br t, *J*=54,59 Hz, 1 H) 7,06 – 7,19 (m, 1 H) 6,78 (d, *J*=8,53 Hz, 1 H) 6,01 (s, 1 H) 4,73 – 4,83 (m, 1 H) 4,09 – 4,25 (m, 4 H) 3,87 – 3,99 (m, 1 H) 3,05 – 3,27 (m, 1 H) 2,79 (br d, *J*=16,81 Hz, 1 H) 2,66 (s, 1 H) 2,39 – 2,56 (m, 1 H) 2,08 – 2,31 (m, 2 H) 1,84 – 1,97 (m, 1 H) 1,34 – 1,55 (m, 1 H)	FA: *m/z* = 615 (M+H)
I-362	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,72 (s, 1H), 8,63 – 8,55 (m, 2H), 8,39 – 8,28 (m, 3H), 7,2 (br s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 – 7,22 (m, 2H), 6,71 (s, 1H), 5,90 (s, 1H), 5,11 – 5,05 (m, 1H), 4,81 – 4,71 (m, 1H), 4,20 – 3,74 (m, 11H, protons overlap con amplio acid H2O pico), 3,88 – 3,79 (m, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 1H), 2,78 (br s, 1H), 2,81 – 2,71 (m, 1H), 2,48 (m, 5H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,15 – 2,02 (m, 2H), 1,53 – 1,43 (m, 1H), 1,41 (d, *J*=7,3 Hz, 3H)	FA: *m/z* = 579,1 (M+H)
I-363	^{1}H RMN (400MHz, DMSO-d_6) δ 8,64 – 8,55 (m, 2H), 8,19 (d, *J*=7,5 Hz, 1H), 7,71 – 7,38 (m, 2H), 7,35 (s, 1H), 7,29 – 7,21 (m, 2H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 5,90 (s, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 3H), 3,86 – 3,78 (m, 1H), 3,16 – 3,13 (m, 1H), 3,06 – 2,96 (m, 1H), 2,80 – 2,72 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,42 – 2,27 (m, 2H), 2,10 – 1,53 (m, 5H), 1,49 – 1,36 (m, 2H), 1,15 – 1,08 (m, 1H), 0,91 – 0,74 (m, 7H)	AA: *m/z* = 692,2(M+H)

I-364	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,62 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 7,29 (s, 1 H) 7,14 – 7,23 (m, 6 H) 6,74 (s, 1 H) 5,89 (s, 1 H) 5,05 – 5,12 (m, 1 H) 4,68 – 4,79 (m, 1 H) 4,12 – 4,25 (m, 3 H) 3,92 (td, *J*=10,79, 3,76 Hz, 1 H) 3,60 (s, 2 H) 3,01 – 3,12 (m, 1 H) 2,74 – 2,84 (m, 1 H) 2,52 (s, 3 H) 2,37 – 2,49 (m, 2 H) 2,16 – 2,26 (m, 1 H) 1,89 – 2,00 (m, 4 H) 1,43 – 1,56 (m, 1 H)	FA: *m/z* = 793,1 (M+H)
I-365	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ ppm 8,73 (s, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,21 – 7,33 (m, 3 H) 6,06 (s, 1 H) 4,78 – 4,85 (m, 1 H) 4,11 – 4,26 (m, 3 H) 3,75 – 3,91 (m, 2 H) 3,02 – 3,16 (m, 1 H) 2,75 – 2,83 (m, 1 H) 2,48 – 2,57 (m, 1 H) 2,24 – 2,33 (m, 1 H) 2,13 – 2,22 (m, 1 H) 1,88 – 1,98 (m, 1 H) 1,40 – 1,50 (m, 1 H)	AA: *m/z* = 565,1 (M+H)
I-366	^{1}H RMN (400 MHz, Metanol-d_4) δ 8,66 (s, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 7,37 (d, *J*=1,25 Hz, 1 H) 7,19 (s, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 5,91 (s, 1 H) 4,90 – 4,98 (m, 2 H) 4,74 – 4,85 (m, 1 H) 4,65 (d, *J*=15,06 Hz, 1 H) 4,13 – 4,22 (m, 4 H) 3,87 – 3,94 (m, 1 H) 3,03 – 3,14 (m, 1 H) 2,75 – 2,83 (m, 1 H) 2,45 – 2,54 (m, 1 H) 2,10 – 2,30 (m, 2 H) 1,86 – 1,94 (m, 1 H) 1,41 (m, *J*=13,30, 9,00, 9,00, 4,40 Hz, 1 H)	FA: *m/z* = 596 (M+H)

Ejemplo 215: ensayo de enzima SAE HTRF

La reacción enzimática de SAE totaliza 50 µl y contiene 50 mM HEPES Hemisodio (pH 7.5), 0,05% BSA, 5 mM $MgCl_2$, 0,5 µM ATP, 250 µM GSH, 0,01 µM Ubc9-GST, 0,125 µM Sumo-Flag y 0,11 nM de enzima SAE humana recombinante. La mezcla reactiva

enzimática, con y sin inhibidor, es sometida incubación a 24 °C durante 105 min en una placa de 384 cavidades antes de la terminación con 25 µM de tampón de Stop/Detección (0,1M HEPES Hemisodio pH 7,5, 0,05% Tween20, 20 mM EDTA, 410 mM KF, 0,53 nM anticuerpo monoclonal M2 anti-Flag etiquetado con criptato de europio (CisBio International) y 8,125 µg/ml de (Prozyme) anticuerpo anti-GST aloficocianina (XL-APC) de cabra PHYCOLINK.. Después de incubación durante dos horas a 24 °C, se lleva a cabo la cuantificación de FRET en el instrumento Pherostar™ (BMG Labtech). Se determinan los valores porcentuales de inhibición a una única concentración, o los valores de inhibición (IC_{50}) a partir de dichas curvas. Una persona experta comprenderá que los valores generados sea como inhibición porcentual con una única concentración sea los valores de IC_{50} están sujetos a variaciones experimentales.

Ejemplo 216: Ensayo de viabilidad de las células

Se utiliza el ensayo de viabilidad de las células para medir el efecto de diversos compuestos sobre la proliferación de las células cancerosas. Se utiliza el ensayo de viabilidad de células de CellTiter-Glo® Luminescent Cell Viability Assay para medir la concentración de ATP presente en todas las

células metabólicamente activas; se observa que la concentración declina rápidamente cuando las células experimentan necrosis o apoptosis.

Las líneas de células de cáncer de interés se propagan en un medio de cultivo recomendado (Invitrogen) que contiene suero fetal bovino al 10% (Hyclone o ATCC) y 100 I.U. de penicilina/100 µg/mL de estreptomicina (Invitrogen) y se mantienen en una incubadora de cultivos de tejidos a 37 °C bajo 5% CO_2. En el día 1, las células fijadas son tripsinizadas con 4,5 mL de 0,25% Trypsin-EDTA (Invitrogen) a 37 °C durante 2 minutos o hasta que las células se hayan desprendido. Las células de la suspensión son recolectadas y lavadas. Una cantidad deseada de células son cultivadas en 25 µL de medio por cavidad en placas de 384 cavidades de paredes negras, fondo transparente, tratadas para cultivo de células BD Biosciences) durante 16-24 horas. El número exacto de células por cavidad se optimiza para cada línea de células individual. En el día 2, 62,5 nL de compuestos de ensayo en DMSO (en el intervalo de 10 mM a 508 uM en 10 diluciones seriadas 3 veces) son directamente añadidos a las células en la placa de 384 cavidades para lo cual se utiliza el instrumento manipulador de líquidos (Labcyte). Esto tiene como resultado un intervalo de concentraciones finales de

0,0013 a 25 µM en diluciones 3-veces en las placas con las células. En el día 5 después de 72 horas de incubación en la incubadora de cultivos de tejidos, 25 µL de CellTiter-Glo® (Promega) son añadidos a las placas de células tratadas con el compuesto. Las placas con las células son sometidas a incubación a temperatura ambiente durante 15 minutos y seguidamente leídas por luminescencia en un instrumento lector de placas Pherastar (BMG). Se generan las curvas de concentración del compuesto de ensayo versus la viabilidad de las células para lo cual se utiliza el porcentaje de supervivencia calculado a partir de las lecturas de luminescencia referidas al DMSO y a los controles de medio solamente. Los valores de la inhibición porcentual del crecimiento en una única concentración (LD_{50}) se determinan a partir de las curvas.

Ejemplo 217: Modelo de eficacia contra tumores in vivo

Unos inhibidores de SAE fueron sometidos a ensayo para establecer su capacidad de inhibir el crecimiento tumoral en modelos de tumor de xenoinjerto estándar. Por ejemplo, unas células HCT-116 (1×10^6) en 100 µl de solución salina tamponada con fosfato son inyectados asépticamente en el espacio subcutáneo del flanco dorsal derecho de ratones

desnudos CD-1 hembra (edad 5-8 semanas, Charles River), mediante una aguja de calibre 23. Empezando en el día 7 después de la inoculación, los tumores se miden dos veces por semana mediante un calibre vernier, y los volúmenes de los tumores se calculan mediante procedimientos estándar (0,5 × longitud x ancho^2). Cuando los tumores llegan a un volumen de aproximadamente 200 mm^3, los ratones son distribuidos aleatoriamente en función del volumen de tumor en grupos de tratamiento y reciben inyecciones subcutáneas del compuesto de ensayo (300 µl) a diversas dosis y en diferentes instantes de tiempo. Todos los grupos de control reciben vehículo solamente. El tamaño de los tumores y el peso corporal son medidos dos veces por semana, y el estudio se da por terminado cuando los tumores de control alcanzaron un volumen de aproximadamente 2.000 mm^3. Se siguen procedimientos análogos para los modelos de tumor de colon (células colo205 o HCT-116), AML (células THP-1 o HL-60), DLBCL (células Ly10 o WSU-DLCL2), melanoma (células A375 o A2058) y pulmón (células H460).

Como se expuso en lo que precede, las entidades químicas de la divulgación inhiben el SAE. En determinadas formas de realización, las entidades químicas de la divulgación inhiben el SAE con la inhibición porcentual a las concentraciones

mostradas en la siguiente tabla. En determinadas formas de realización, las entidades químicas de la divulgación inhiben el SAE con los valores de IC_{50} mostrados en la siguiente tabla.

5

Compuesto N.°	Concentración (µM)	Inhibición en porcentaje	IC50 (µM)
I-1	0,111	99	A
I-1a	0,111	96	A
I-1b	0,111	100	A
I-2	0,111	100	A
I-2a	0,111	99	A
I-2b	0,111	61	B
I-3	0,111	100	A
I-3a	0,111	92	B
I-3b	0,111	100	A
I-4	0,111	99	A
I-4a	0,111	99	A
I-4b	0,111	100	A
I-5	0,111	99	A
I-5a	0,111	86	B
I-5b	0,111	100	A
I-6	0,111	98	A

I-6a	0,111	98	A
I-6b	0,111	98	A
I-7	0,111	98	A
I-7a	0,111	96	A
I-7b	0,111	98	A
I-8	0,111	99	A
I-8a	0,111	96	A
I-8b	0,111	99	A
I-9	0,111	99	A
I-9a	0,111	99	A
I-9b	0,111	97	A
I-10	0,111	99	A
I-10a	0,111	100	A
I-10b	0,111	97	A
I-11	0,111	99	A
I-11a	0,111	93	A
I-11b	0,111	99	A
I-12	0,111	99	A
I-12a	0,111	84	B
I-12b	0,111	100	A

I-13	0,111	100	A
I-14a	0,111	101	A
I-14b	0,111	95	A
I-15	0,111	100	A
I-15a	0,111	66	B
I-15b	0,111	100	A
I-16a	0,111	99	A
I-16b	0,111	98	A
I-17	0,111	99	A
I-18	0,111	99	A
I-18a	0,111	82	B
I-18b	0,111	99	A
I-19	0,111	100	A
I-19a	0,111	98	A
I-19b	0,111	99	A
I-20a	0,111	81	B
I-20b	0,111	99	A
I-21	0,111	100	A
I-22	0,111	99	A
I-22a	0,111	83	B

I-22b	0,111	99	A
I-24a	0,111	101	A
I-24b	0,111	101	A
I-25	0,111	98	A
I-25a	0,111	97	A
I-25b	0,111	99	A
I-26	0,111	100	A
I-27a	0,111	96	A
I-27b	0,111	101	A
I-28	0,111	98	A
I-28a	0,111	66	B
I-28b	0,111	100	A
I-29	0,111	100	A
I-29a	0,111	97	A
I-29b	0,111	99	A
I-30	0,111	98	A
I-30a	0,111	100	A
I-30b	0,111	88	B
I-31	0,111	98	A
I-32	0,111	98	A

I-32a	0,111	98	A
I-32b	0,111	90	B
I-33	0,111	100	A
I-34	0,111	99	A
I-35	0,111	98	A
I-36	0,111	100	A
I-36a	0,111	100	A
I-36b	0,111	99	A
I-37	0,111	98	A
I-38	0,111	101	A
I-38a	0,111	75	B
I-38b	0,111	98	A
I-39	0,111	98	A
I-40	0,111	96	A
I-41	0,111	99	A
I-41a	0,111	98	A
I-41b	0,111	98	A
I-42	0,111	98	A
I-42a	0,111	97	A
I-42b	0,111	99	A

I-43	0,111	99	A
I-44	0,111	100	A
I-45	0,111	99	A
I-46	0,111	98	A
I-47	0,111	97	A
I-47a	0,111	99	A
I-47b	0,111	99	A
I-48	0,111	99	A
I-49	0,111	98	A
I-50	0,111	99	A
I-51	0,111	100	A
I-52	0,111	99	A
I-53	0,111	99	A
I-54	0,111	99	A
I-55	0,111	97	A
I-56	0,111	98	A
I-57	0,111	98	A
I-58	0,111	96	A
I-58a	0,111	87	B
I-58b	0,111	100	A

I-59	0,111	99	A
I-60	0,111	99	A
I-61	0,111	98	A
I-62	0,111	98	A
I-63	0,111	97	A
I-64	0,111	99	A
I-65	0,111	99	A
I-66	0,111	98	A
I-67	0,111	99	A
I-68	0,111	98	A
I-69	0,111	100	A
I-70	0,111	98	A
I-71	0,111	98	A
I-72	0,111	98	A
I-73a	0,111	98	A
I-73b	0,111	98	A
I-74	0,111	98	A
I-75	0,111	98	A
I-76	0,111	99	A
I-77	0,111	98	A

I-78	0,111	98	A
I-79	0,111	97	A
I-80	0,111	98	A
I-81	0,111	98	A
I-82	0,111	99	A
I-83	0,111	98	A
I-84	0,111	98	A
I-85	0,111	97	A
I-86	0,111	96	A
I-87	0,111	94	A
I-88	0,111	98	A
I-89	0,111	98	A
I-90	0,111	97	A
I-90a	0,111	98	A
I-90b	0,111	92	B
I-91	0,111	98	A
I-92	0,111	98	A
I-93	0,111	98	A
I-94	0,111	98	A
I-95	0,111	97	A

I-96	0,111	97	A
I-97	0,111	97	A
I-98	0,111	97	A
I-99	0,111	97	A
I-100	0,111	97	A
I-101	0,111	96	A
I-102	0,111	94	A
I-102a	0,111	36	C
I-102b	0,111	97	A
I-103	0,111	96	A
I-104	0,111	97	A
I-105	0,111	96	A
I-106	0,111	95	A
I-106a	0,111	62	B
I-106b	0,111	98	A
I-107	0,111	96	A
I-108	0,111	96	A
I-109	0,111	96	A
I-110	0,111	98	A
I-111	0,111	98	A

I-112	0,111	97	A
I-113	0,111	97	A
I-114	0,111	97	A
I-115	0,111	90	A
I-116	0,111	96	A
I-117	0,111	93	A
I-117a	0,111	73	B
I-117b	0,111	97	A
I-118	0,111	97	A
I-119	0,111	96	A
I-120	0,111	97	A
I-121	0,111	98	A
I-122	0,111	98	A
I-123	0,111	96	A
I-124	0,111	97	A
I-125	0,111	97	A
I-126	0,111	98	A
I-127	0,111	95	A
I-128	0,111	95	A
I-129	0,111	95	A

I-130	0,111	97	A
I-131	0,111	96	A
I-132	0,111	96	A
I-134	0,111	94	A
I-135	0,111	94	B
I-135a	0,111	82	B
I-135b	0,111	95	A
I-136	0,111	96	A
I-137	0,111	95	A
I-138	0,111	96	A
I-139	0,111	94	A
I-140	0,111	93	A
I-141	0,111	95	A
I-142	0,111	94	A
I-143	0,111	94	A
I-144	0,111	93	A
I-145	0,111	93	A
I-146	0,111	94	A
I-147	0,111	94	A
I-148	0,111	91	A

I-149	0,111	97	A
I-150	0,111	94	A
I-151	0,111	88	B
I-151a	0,111	80	B
I-151b	0,111	93	A
I-152	0,111	93	A
I-153	0,111	86	B
I-153a	0,111	30	C
I-153b	0,111	92	A
I-154	0,111	95	A
I-155	0,111	92	A
I-156	0,111	92	A
I-157	0,111	92	A
I-158	0,111	86	A
I-159	0,111	91	A
I-160	0,111	92	A
I-161	0,111	91	A
I-162	0,111	91	B
I-163	0,111	92	B
I-164	0,111	92	B

I-165	0,111	91	B
I-166	0,111	93	B
I-167	0,111	89	B
I-168	0,111	90	B
I-169	0,111	91	B
I-170	0,111	91	B
I-171	0,111	90	B
I-172	0,111	88	B
I-173	0,111	86	B
I-174	0,111	89	B
I-175	0,111	90	B
I-176	0,111	87	B
I-177	0,111	85	B
I-178	0,111	87	B
I-179	0,111	86	B
I-180	0,111	84	B
I-181	0,111	82	B
I-182	0,111	82	B
I-183	0,111	82	B
I-184	0,111	85	B

I-185	0,111	80	B
I-186	0,111	83	B
I-187	0,111	76	B
I-188	0,111	79	B
I-189	0,111	78	B
I-190	0,111	77	B
I-191	0,111	72	B
I-192	0,111	66	B
I-193	0,111	72	B
I-194	0,111	66	B
I-195	0,111	68	B
I-196	0,111	63	B
I-197	0,111	69	B
I-199	0,111	63	B
I-200	0,111	62	B
I-201	0,111	60	B
I-202	0,111	60	B
I-203	0,111	58	B
I-204	0,111	52	B
I-205	0,111	51	C

I-206	0,111	49	C
I-207	0,111	51	C
I-208	0,111	46	C
I-209	0,111	45	C
I-210	0,111	50	C
I-211	0,111	39	C
I-212	0,111	43	C
I-215	0,111	36	C
I-216	0,111	36	C
I-217	0,111	36	C
I-218	0,111	33	C
I-219	0,111	32	C
I-220	0,111	36	C
I-221	0,111	30	C
I-222	0,111	31	C
I-223	0,111	28	C
I-224	0,111	31	C
I-225	0,111	33	C
I-226	0,111	33	C
I-227	0,111	23	C

I-228	0,111	29	C
I-229	0,111	25	C
I-230	0,111	26	C
I-231	0,111	28	C
I-233	0,111	22	C
I-234	0,111	20	C
I-235	0,111	22	C
I-236	0,111	19	C
I-237	0,111	25	C
I-238	0,111	25	C
I-239	0,111	14	C
I-240	0,111	19	C
I-241	0,111	18	C
I-242	0,111	25	C
I-243	0,111	19	C
I-247a	0,111	100	A
I-247b	0,111	98	A
I-248a	0,111	99	A
I-248b	0,111	95	A
I-249a	0,111	100	A

I-249b	0,111	92	A
I-250	0,111	101	A
I-250a	0,111	97	A
I-250b	0,111	98	A
I-251	0,111	100	A
I-251a	0,111	100	A
I-251b	0,111	97	A
I-252	0,111	98	A
I-252a	0,111	71	B
I-252b	0,111	98	A
I-253	0,111	100	A
I-253a	0,111	99	A
I-253b	0,111	83	B
I-254	0,111	99	A
I-254a	0,111	81	B
I-254b	0,111	99	A
I-255a	0,111	93	B
I-255b	0,111	100	A
I-256	0,111	100	A
I-256a	0,111	94	A

I-256b	0,111	99	A
I-257a	0,111	74	B
I-257b	0,111	99	A
I-258	0,111	100	A
I-258a	0,111	98	A
I-258b	0,111	72	B
I-259	0,111	99	A
I-259a	0,111	100	A
I-259b	0,111	97	A
I-260	0,111	98	A
I-260a	0,111	99	A
I-260b	0,111	98	A
I-261	0,111	99	A
I-261a	0,111	76	B
I-261b	0,111	99	A
I-262	0,111	100	A
I-262a	0,111	98	A
I-262b	0,111	98	A
I-263a	0,111	101	A
I-263b	0,111	89	B

I-264	0,111	100	A
I-264a	0,111	33	C
I-264b	0,111	98	A
I-265	0,111	97	A
I-265a	0,111	99	A
I-265b	0,111	72	B
I-266	0,111	102	A
I-266a	0,111	41	C
I-266b	0,111	100	A
I-267	0,111	97	A
I-267a	0,111	65	B
I-267b	0,111	100	A
I-268	0,111	100	A
I-268a	0,111	50	C
I-268b	0,111	102	A
I-269	0,111	99	A
I-269a	0,111	101	A
I-269b	0,111	95	B
I-270	0,111	99	A
I-270a	0,111	79	B

I-270b	0,111	99	A
I-271a	0,111	99	A
I-272a	0,111	96	A
I-272b	0,111	97	A
I-273	0,111	99	A
I-274	0,111	100	A
I-274a	0,111	98	A
I-274b	0,111	81	B
I-275	0,111	97	A
I-276	0,111	98	A
I-276a	0,111	28	C
I-276b	0,111	101	A
I-277	0,111	99	A
I-277a	0,111	100	A
I-277b	0,111	81	B
I-278	0,111	98	A
I-278a	0,111	77	B
I-278b	0,111	99	A
I-279	0,111	99	A
I-279a	0,111	100	A

I-279b	0,111	84	B
I-280	0,111	98	A
I-280a	0,111	75	B
I-280b	0,111	100	A
I-281	0,111	98	A
I-281a	0,111	74	B
I-281b	0,111	99	A
I-282	0,111	100	A
I-282a	0,111	37	C
I-282b	0,111	102	A
I-283	0,111	97	A
I-283a	0,111	99	A
I-283b	0,111	93	B
I-284a	0,111	49	C
I-284b	0,111	99	A
I-285	0,111	100	A
I-285a	0,111	101	A
I-285b	0,111	44	C
I-286	0,111	99	A
I-286a	0,111	39	C

I-286b	0,111	99	A
I-287	0,111	97	A
I-287a	0,111	9	C
I-287b	0,111	98	A
I-288	0,111	99	A
I-289	0,111	98	A
I-289a	0,111	16	C
I-289b	0,111	99	A
I-290a	0,111	62	B
I-290b	0,111	97	A
I-291	0,111	99	A
I-291a	0,111	17	C
I-291b	0,111	99	A
I-292a	0,111	99	A
I-292b	0,111	87	B
I-293	0,111	98	A
I-293a	0,111	57	B
I-293b	0,111	98	A
I-294	0,111	99	A
I-294a	0,111	84	B

I-294b	0,111	98	A
I-295	0,111	99	A
I-296	0,111	98	A
I-297	0,111	96	A
I-297a	0,111	31	C
I-297b	0,111	99	A
I-298	0,111	96	A
I-298a	0,111	34	C
I-298b	0,111	98	A
I-299	0,111	98	A
I-299a	0,111	101	A
I-299b	0,111	93	A
I-300a	0,111	26	C
I-300b	0,111	101	A
I-301	0,111	99	A
I-301a	0,111	40	C
I-301b	0,111	100	A
I-302	0,111	100	A
I-303	0,111	99	A
I-304	0,111	97	A

I-305	0,111	96	A
I-305a	0,111	28	C
I-305b	0,111	98	A
I-306	0,111	98	A
I-307	0,111	95	A
I-307a	0,111	45	C
I-307b	0,111	97	A
I-308	0,111	98	A
I-309	0,111	98	A
I-310	0,111	98	A
I-310a	0,111	27	C
I-310b	0,111	98	A
I-311a	0,111	65	B
I-311b	0,111	96	A
I-313	0,111	94	A
I-314	0,111	95	A
I-314a	0,111	49	C
I-314b	0,111	98	A
I-315	0,111	97	A
I-316	0,111	94	A

I-317	0,111	97	A
I-318	0,111	95	A
I-319	0,111	94	A
I-320	0,111	92	B
I-320a	0,111	27	C
I-320b	0,111	93	A
I-321	0,111	94	A
I-322	0,111	92	B
I-323	0,111	90	B
I-324	0,111	91	B
I-325	0,111	60	B
I-327	0,111	51	C
I-329	0,111	36	C
I-330	0,111	34	C
I-331	0,111	28	C
I-332	0,111	25	C
I-333	0,111	15	C
I-334	0,111	10	C
I-335	0,111	38	C
I-335a	0,111	14	C

I-335b	0,111	41	C
I-336	0,111	15	C
I-337	0,111	89	B
I-338	0,111	56	B
I-339	0,111	99	A
I-339a	0,111	99	A
I-339b	0,111	94	A
I-341	0,111	10	C
I-342	0,111	93	A
I-343a	0,111	57	B
I-343b	0,111	84	B
I-344	0,111	99	A
I-345	0,111	5	C
I-346	0,111	99	A
I-347	0,111	97	A
I-348	0,111	97	A
I-349	0,111	42	C
I-349a	0,111	42	C
I-349b	0,111	58	B
I-350	0,111	75	B

I-351	0,111	93	A
I-352	0,111	100	A
I-353	0,111	98	A
I-354	0,111	100	A
I-355	0,111	96	A
I-355a	0,111	98	A
I-355b	0,111	71	B
I-356	0,111	97	A
I-356a	0,111	52	B
I-356b	0,111	99	A
I-357	0,111	97	A
I-358	0,111	96	A
I-359a	0,111	92	B
I-359b	0,111	95	A
I-360	0,111	95	A
I-361	0,111	95	A
I-362	0,111	91	B
I-363	0,111	57	C
I-364	0,111	13	D

I-365	0,111	62	B
I-366	0,111	100	A

IC_{50}: A) menos de 10 nM; B) 10 nM – 100 nM y C) más de 100 nM y menos de 1000 nM