

## INHIBIDORES MACROCÍCLICOS DE MCL-1 Y MÉTODOS DE USO

### ANTECEDENTES

#### Campo técnico

**[0001]** La presente divulgación se refiere a inhibidores de la proteína de diferenciación celular de leucemia mieloide inducida (MCL-1), composiciones que contienen compuestos descritos en la presente, y métodos de tratamiento de estos.

Descripción de tecnología relacionada

**[0002]** La apoptosis, un tipo de muerte celular programada, es crítica para el desarrollo normal y para la preservación de la homeostasis celular. Se reconoce que la desregulación de la apoptosis desempeña una función importante en el desarrollo de diversas enfermedades. Por ejemplo, los bloqueos en la señalización apoptótica son un requisito común para la oncogénesis, el mantenimiento del tumor y la quimiorresistencia (Hanahan, D. *et al.* Cell 2000, 100, 57). Las vías apoptóticas se pueden dividir en dos categorías, intrínsecas y extrínsecas, en función del origen de la señal de muerte. La vía intrínseca, o vía apoptótica mitocondrial, se inicia mediante señales intracelulares que finalmente conducen a la permeabilización de la membrana externa mitocondrial (MOMP), la activación de la caspasa y la muerte celular.

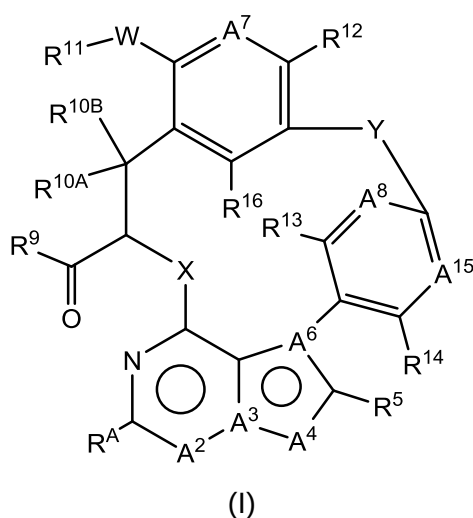
**[0003]** La vía apoptótica mitocondrial intrínseca está altamente regulada, y las interacciones de unión dinámica entre los miembros de la familia BCL-2 proapoptóticos (por ejemplo, BAX, BAK, BAD, BIM, NOXA) y antiapoptóticos (por ejemplo, BCL-2, BCL-XL, MCL-1) controlan el compromiso con la muerte celular (Youle, R.J. *et al.* Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2008, 9, 47). BAK y BAX son mediadores esenciales que tras la activación conformacional causan MOMP, un evento irreversible que posteriormente conduce a la liberación de citocromo c, activación de la caspasa y muerte celular. Los miembros de la familia BCL-2 antiapoptóticos, tales como BCL-2, BCL-XL y MCL-1, pueden fijarse y secuestrar sus contrapartes proapoptóticas, lo que previene la activación de BAX/BAK y promueve la supervivencia celular.

**[0004]** BCL-2 cumple una función dominante en la supervivencia de varias neoplasias hematológicas donde se sobreexpresa con frecuencia, mientras que BCL-XL es una proteína de supervivencia clave en algunos tumores hematológicos y sólidos. La proteína antiapoptótica MCL-1 relacionada está implicada en la mediación de la supervivencia de células malignas en varios tipos de tumores primarios (Ashkenazi, A. *et al.* Nature Rev Drug Discovery 2017, 16, 273). Las amplificaciones

del gen MCL-1 se encuentran con frecuencia en tipos de cáncer humanos, que incluyen el cáncer de mama y el cáncer de pulmón de células no pequeñas (Beroukhim, R. *et al.* Nature 2010, 463, 899), y se ha demostrado que la proteína MCL-1 para mediar la supervivencia en modelos de mieloma múltiple (Derenn, S. *et al.* Blood 2002, 100, 194), leucemia mieloide aguda (Glaser, S. *et al.* Genes Dev 2012, 26, 120) y linfomas dirigidos por MYC (Kelly, G. *et al.* Genes Dev 2014, 28, 58). Los compuestos específicos que inhiben ampliamente la transcripción génica (por ejemplo, inhibidores de CDK9) ejercen sus efectos citotóxicos en células tumorales, al menos en parte, mediante la regulación descendente de MCL-1 (Kotschy, A. *et al.* Nature 2016, 538, 477); alvocidib (Kim, W. *et al.* Blood 2015, 126, 1343) y dinaciclib (Gregory, G. *et al.* Leukemia 2015, 29, 1437) son dos ejemplos que han demostrado una prueba de concepto clínica en pacientes con neoplasias hematológicas. Los datos de la literatura respaldan la función de MCL-1 como factor de resistencia a tratamientos antineoplásicos, tales como gemcitabina, vincristina y taxol (Wertz, I.E. *et al.* Nature 2011, 471, 110). En consecuencia, existe una necesidad en la técnica terapéutica de compuestos que inhiban la actividad de la proteína MCL-1.

## SÍNTESIS

**[0005]** En formas de realización, la presente divulgación proporciona compuestos de la Fórmula (I) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos,



en donde

- A<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> es N, A<sup>4</sup> es CR<sup>4a</sup> y A<sup>6</sup> es C; o
- A<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> es N, A<sup>4</sup> es O o S, y A<sup>6</sup> es C; o
- A<sup>2</sup> es CR<sup>2</sup>, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es O o S y A<sup>6</sup> es C; o
- A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es O o S y A<sup>6</sup> es C; o
- A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es CR<sup>4a</sup> y A<sup>6</sup> es N;

R<sup>A</sup> es hidrógeno, CH<sub>3</sub>, halógeno, CN, CH<sub>2</sub>F, CHF<sub>2</sub> o CF<sub>3</sub>;

X es O, o N(R<sup>x2</sup>); en donde R<sup>x2</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o ciclopropilo no sustituido;

Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>, -CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-CH=CH- o -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-CH=CH-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-; en donde 0, 1, 2 o 3 grupos CH<sub>2</sub> están cada uno independientemente reemplazados por O, N(R<sup>ya</sup>), C(R<sup>ya</sup>)(R<sup>yb</sup>), C(O), NC(O)R<sup>ya</sup> o S(O)<sub>2</sub>;

m es 2, 3, 4 o 5;

n es 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2; en donde la suma de q y r es 2 o 3;

R<sup>ya</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, G<sup>1</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo; en donde el C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -N(R<sup>yd</sup>)(R<sup>ye</sup>), G<sup>1</sup>, -OR<sup>yf</sup>, -SR<sup>yg</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>yd</sup>)(R<sup>ye</sup>) y -S(O)<sub>2</sub>-G<sup>1</sup>; y

R<sup>yb</sup> es C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, G<sup>1</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo; en donde el C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo, -N(R<sup>yd</sup>)(R<sup>ye</sup>), G<sup>1</sup>, -OR<sup>yf</sup>, -SR<sup>yg</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>yd</sup>)(R<sup>ye</sup>) y -S(O)<sub>2</sub>-G<sup>1</sup>; o

R<sup>ya</sup> y R<sup>yb</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquenilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde el C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico, el C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquenilo monocíclico y el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 grupos R<sup>s</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>yd</sup>, R<sup>ye</sup>, R<sup>yf</sup> y R<sup>yg</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, G<sup>1</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo; en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo y el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en G<sup>1</sup>, -OR<sup>yh</sup>, -SR<sup>yh</sup>, -SO<sub>2</sub>R<sup>yh</sup> y -N(R<sup>yi</sup>)(R<sup>yk</sup>);

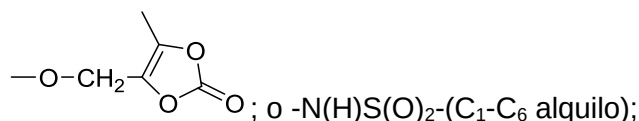
G<sup>1</sup>, en cada caso, es piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirranilo, morfolinilo, oxetanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-

- dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $G^2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $G^2$  y  $R^s$ ;
- $G^2$ , en cada caso, es un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico, oxetanilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^2$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1 o 2 grupos  $R^t$  seleccionados independientemente;
- $R^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $CH_3$  o  $CN$ ;
- $R^{4a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno,  $CN$ ,  $C_2-C_4$  alquenilo,  $C_2-C_4$  alquinilo,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $G^A$ ,  $C_1-C_4$  alquil- $G^A$  o  $C_1-C_4$  alquil- $O-G^A$ ; en donde cada  $G^A$  es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo,  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico o heterociclo de 4-7 miembros; en donde cada  $G^A$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^u$ ;
- $R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $G^3$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo o  $C_2-C_6$  alquinilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo y  $C_2-C_6$  alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un  $G^3$ ;
- $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-11 miembros,  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{11}$  cicloalquenilo, oxetanilo, 2-oxaspiro[3,3]heptanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ ;
- $A^7$  es  $N$  o  $CR^7$ ;
- $A^8$  es  $N$  o  $CR^8$ ;
- $A^{15}$  es  $N$  o  $CR^{15}$ ;
- $R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $-CN$ ,  $-OR^{7a}$ ,  $-SR^{7a}$  o  $-N(R^{7b})(R^{7c})$ ;
- $R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $-CN$ ,  $-OR^{8a}$ ,  $-SR^{8a}$ ,  $-N(R^{8b})(R^{8c})$  o  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico; en donde el  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $C_1-C_3$  alquilo y  $C_1-C_3$  haloalquilo; o

R<sup>8</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>) o C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico; en donde el C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo; y

R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en benceno, ciclobutano, ciclopentano y piridina; en donde el anillo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup> y -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>);

R<sup>9</sup> es -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -O-CH<sub>2</sub>-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHOH,



R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo; o R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo; en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y CH<sub>3</sub>;

W es -CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -O-CHF-, -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(H), N(H) o N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo);

R<sup>11</sup> es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>11a</sup>, -C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11c</sup>)C(O)R<sup>11b</sup>, -N(R<sup>11c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -N(R<sup>11c</sup>)C(O)O(R<sup>11b</sup>), -N(R<sup>11c</sup>)C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, G<sup>4</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OC(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-SR<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)R<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)O(R<sup>11b</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-CN o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

R<sup>11a</sup> y R<sup>11c</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

R<sup>11b</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub>cicloalquenilo, oxetanilo, tetrahydrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2,6-dioxa-9-azaspiro[4,5]decanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidro-dioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en G<sup>5</sup>, R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>;

L<sup>2</sup> es O, C(O), N(H), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), NHC(O), C(O)O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>;

s es 0 o 1;

G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico, C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquenilo monocíclico, piperazina, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> seleccionado independientemente o 0, 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>;

R<sup>s</sup>, R<sup>t</sup>, R<sup>u</sup>, R<sup>v</sup>, R<sup>y</sup> y R<sup>z</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, -CN, oxo, NO<sub>2</sub>, P(O)(R<sup>k</sup>)<sub>2</sub>, -OC(O)R<sup>k</sup>, -OC(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -SR<sup>j</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>j</sup>, -C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>j</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -N(R<sup>j</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -N(R<sup>j</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -N(R<sup>j</sup>)C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>j</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OC(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-SR<sup>j</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)R<sup>j</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)C(O)R<sup>k</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>k</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)C(O)O(R<sup>k</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)C(O)N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-CN;

R<sup>m</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>j</sup> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>;

R<sup>yh</sup>, R<sup>yi</sup>, R<sup>yk</sup>, R<sup>7a</sup>, R<sup>7b</sup>, R<sup>7c</sup>, R<sup>8a</sup>, R<sup>8b</sup>, R<sup>8c</sup>, R<sup>11d</sup>, R<sup>11e</sup> y R<sup>j</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo; y

R<sup>k</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo.

en donde al menos uno de G<sup>1</sup>, G<sup>2</sup>, G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> y G<sup>5</sup> es 2,2-dimetil-1,3-dioxolanilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo.

**[0006]** En formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir trastornos que son susceptibles a la inhibición de MCL-1. Tales métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) solo o en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

**[0007]** En formas de realización, algunos métodos se refieren al tratamiento o la prevención del cáncer. Es decir, en formas de realización, la presente divulgación proporciona métodos para tratar o prevenir el cáncer, en donde tales métodos comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) solo o en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

**[0008]** En formas de realización, la presente divulgación se refiere a métodos para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, a un sujeto que lo necesite. En ciertas formas de realización, el cáncer es mieloma múltiple. En ciertas formas de realización, los métodos además comprenden administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un agente terapéutico adicional.

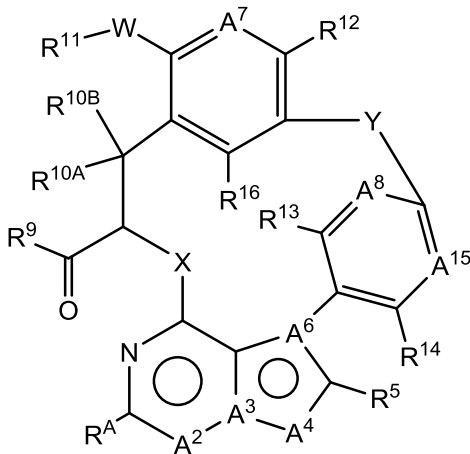
**[0009]** En formas de realización, la presente divulgación proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula (I), solo o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional, en la fabricación de un medicamento para tratar o prevenir afecciones y trastornos divulgados en la presente, con o sin un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

**[0010]** También se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico,

solas o en combinación con al menos un agente terapéutico adicional.

### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

**[0011]** En formas de realización, la presente divulgación proporciona compuestos de la Fórmula (I) o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de estos,



(I),

en donde  $A^2$ ,  $A^3$ ,  $A^4$ ,  $A^6$ ,  $A^7$ ,  $A^8$ ,  $A^{15}$ ,  $R^A$ ,  $R^5$ ,  $R^9$ ,  $R^{10A}$ ,  $R^{10B}$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{16}$ ,  $W$ ,  $X$  e  $Y$  se definen más arriba en la Breve descripción de la invención y más adelante en la Descripción detallada de la invención. Además, también se incluyen composiciones que comprenden tales compuestos y métodos para tratar afecciones y trastornos mediante el uso de tales compuestos y composiciones.

**[0012]** Los compuestos incluidos en la presente pueden contener una o más variables que aparecen más de una vez en cualquier sustituyente o en las fórmulas de la presente. La definición de una variable en cada caso es independiente de su definición en otro caso. Además, las combinaciones de sustituyentes son permisibles solamente si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables. Los compuestos estables son compuestos que pueden aislarse de una mezcla de reacción.

### Definiciones

**[0013]** Se observa que, como se usa en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones previstas, la forma singular “un”, “una”, “el” y “la” incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De este modo, por ejemplo, la referencia a “un compuesto” incluye un único compuesto, así como uno o más de este o diferentes compuestos, la referencia a “un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico” significa un único portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico, así como uno o más portadores aceptables desde el punto de vista

farmacéutico, y similares.

**[0014]** Como se usa en la memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, a menos que se especifique lo contrario, los siguientes términos tienen el significado indicado:

**[0015]** El término “alquenilo”, como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que contiene de 2 a 10 carbonos y que contiene al menos un enlace doble carbono-carbono. Las expresiones “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo” y “C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo” significan un grupo alquenilo que contiene de 2-6 átomos de carbono y de 2-4 átomos de carbono, respectivamente. Los ejemplos no limitativos de alquenilo incluyen buta-1,3-dienilo, etenilo, 2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 3-butenilo, 4-pentenilo y 5-hexenilo. Las expresiones “alquenilo”, “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquenilo” y “C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquenilo” usadas en la presente no están sustituidas, a menos que se indique lo contrario.

**[0016]** El término “alquilo”, como se usa en la presente, significa un radical de cadena de hidrocarburos saturada, lineal o ramificada. En algunos casos, la cantidad de átomos de carbono en una porción alquilo se indica mediante el prefijo “C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>”, en donde x es el mínimo e y es la cantidad máxima de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo” significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo” significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono y “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo” significa un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilo incluyen, entre otros, metilo, etilo, *n*-propilo, *iso*-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *iso*-butilo, *ter*-butilo, *n*-pentilo, isopentilo, neopentilo, *n*-hexilo, 1-metilbutilo, 2-metilbutilo, 3-metilbutilo, 3,3-dimetilbutilo, 1,1-dimetilpropilo, 1,2-dimetilpropilo, 2,2-dimetilpropilo, 1-metilpropilo, 2-metilpropilo, 1-etilpropilo y 1,2,2-trimetilpropilo. Las expresiones “alquilo”, “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo”, “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo” y “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo” usadas en la presente no están sustituidas, a menos que se indique lo contrario.

**[0017]** El término “alquilenilo” o “alquilenilo” significa un radical divalente derivado de una cadena de hidrocarburos saturada lineal o ramificada, por ejemplo, de 1 a 10 átomos de carbono o de 1 a 6 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenilo) o de 1 a 4 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilenilo) o de 1 a 3 átomos de carbono (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilenilo) o de 2 a 6 átomos de carbono (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenilo). Los ejemplos de alquilenilo incluyen, entre otros, -CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -C((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- y -CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>-.

**[0018]** Las expresiones “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo” y “C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilo”, como se usan en la presente, significan un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono y 2 a 4 átomos de carbono, respectivamente, y que contiene al menos un enlace triple carbono-carbono. Los ejemplos representativos de C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo y C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilo incluyen, entre otros, acetilenilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y 1-butinilo. Las expresiones “alquinilo”, “C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquinilo” y “C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> alquinilo” usadas en la presente no están sustituidas, a menos que se indique lo contrario.

**[0019]** La expresión “C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo”, como se usa en la presente, significa fenilo o un arilo bicíclico. El arilo bicíclico es naftilo, o un fenilo fusionado con un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico, o un fenilo fusionado con un C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo monocíclico. Ejemplos no limitativos de los grupos arilo incluyen dihidroindenilo, indenilo, naftilo, dihidronaftalenilo y tetrahidronaftalenilo.

**[0020]** La expresión “C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo”, como se usa en la presente, significa un radical de anillo de hidrocarburo que contiene de 3-11 átomos de carbono, cero heteroátomos y cero enlaces dobles. El grupo C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo puede tener un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (policíclicos o bicíclicos). Los grupos cicloalquilo monocíclicos contienen típicamente de 3 a 8 átomos del anillo de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> cicloalquilo monocíclico) o de 3 a 7 átomos del anillo de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico) e incluso más típicamente de 3-6 átomos del anillo de carbono (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico). Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo. Los grupos cicloalquilo policíclicos contienen dos o más anillos, y los cicloalquilos bicíclicos contienen dos anillos. En ciertas formas de realización, los grupos cicloalquilo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos cicloalquilo policíclico y bicíclico pueden estar en una orientación en puente, fusionada o espiro, o combinaciones de estas. En un cicloalquilo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Un ejemplo de un cicloalquilo espirocíclico es espiro[4.5]decano. En un cicloalquilo en puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de cicloalquilos en puente incluyen, entre otros, biciclo[1.1.1]pentanilo, biciclo[2.2.2]octanilo, biciclo[3.2.1]octanilo, biciclo[3.1.1]heptilo, biciclo[2.2.1]heptilo, biciclo[3.2.2]nonilo, biciclo[3.3.1]nonilo, biciclo[4.2.1]nonilo, triciclo[3.3.1.0<sup>3,7</sup>]nonilo (octahidro-2,5-metanopentalenilo o noradamantilo), triciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decilo (adamantilo) y triciclo[4.3.1.1<sup>3,8</sup>]undecilo (homoadamantilo). En un cicloalquilo de anillo fusionado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de cicloalquilo de

anillo fusionado incluyen, entre otros, decalina (decahidronaftilo).

**[0021]** La expresión “C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico”, como se usa en la presente, significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo.

**[0022]** La expresión “C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo”, como se usa en la presente, se refiere a un radical de anillo de hidrocarburo monocíclico o bicíclico. El cicloalquenilo monocíclico tiene cuatro, cinco, seis, siete u ocho átomos de carbono y cero heteroátomos. Los sistemas de anillo de cuatro miembros tienen un enlace doble, los sistemas de anillo de cinco o seis miembros tienen uno o dos enlaces dobles, y los sistemas de anillo de siete u ocho miembros tienen uno, dos o tres enlaces dobles. Los ejemplos representativos de grupos cicloalquenilo monocíclicos incluyen, entre otros, ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, cicloheptenilo y ciclooctenilo. El cicloalquenilo bicíclico es un cicloalquenilo monocíclico fusionado con un grupo cicloalquilo monocíclico, o un cicloalquenilo monocíclico fusionado con un grupo cicloalquenilo monocíclico. El anillo de cicloalquenilo monocíclico y bicíclico puede contener uno o dos puentes de alquileo, cada uno de los cuales consiste en uno, dos o tres átomos de carbono, y cada uno se liga a dos átomos de carbono no adyacentes del sistema de anillo. Los ejemplos representativos de los grupos cicloalquenilo bicíclicos incluyen, entre otros, 4,5,6,7-tetrahidro-3aH-indeno, octahidronaftalenilo y 1,6-dihidro-pentaleno. Los cicloalquenos monocíclicos y bicíclicos, que incluyen anillos de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique lo contrario. El cicloalquenilo monocíclico y el cicloalquenilo bicíclico están unidos a la porción molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro de los sistemas de anillo.

**[0023]** La expresión “C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico”, como se usa en la presente, significa ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

**[0024]** La expresión “C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico”, como se usa en la presente, significa ciclopropilo y ciclobutilo.

**[0025]** La expresión “C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo monocíclico”, como se usa en la presente, significa ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

**[0026]** El término “halo” o “halógeno”, como se usa en la presente, significa Cl, Br, I y F.

**[0027]** El término “haloalquilo”, como se usa en la presente, significa un grupo alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. La expresión “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo” significa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos,

tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. La expresión “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo” significa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. La expresión “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo” significa un grupo C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo, como se define en la presente, en donde uno, dos, tres, cuatro, cinco o seis átomos de hidrógeno se reemplazan por halógeno. Los ejemplos representativos de haloalquilo incluyen, entre otros, clorometilo, 2-fluoroetilo, 2,2-difluoroetilo, fluorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, trifluorometilo, difluorometilo, pentafluoroetilo, 2-cloro-3-fluoropentilo, trifluorobutilo y trifluoropropilo. Las expresiones “haloalquilo”, “C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo”, “C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo” y “C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo”, como se usan en la presente, no están sustituidas, a menos que se indique lo contrario.

**[0028]** La expresión “heteroarilo de 5-11 miembros”, como se usa en la presente, significa un heteroarilo monocíclico y un heteroarilo bicíclico. El heteroarilo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de cinco o seis miembros en donde al menos un átomo del anillo de carbono se reemplaza por un heteroátomo seleccionado independientemente del grupo que consiste en O, N y S. El anillo de cinco miembros contiene dos enlaces dobles. El anillo de cinco miembros puede tener un heteroátomo seleccionado de O o S; o uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno o un átomo de azufre. El anillo de seis miembros contiene tres enlaces dobles y uno, dos, tres o cuatro átomos de nitrógeno. Los ejemplos de heteroarilo monocíclico incluyen, entre otros, furanilo, imidazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, 1,3-oxazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, pirazolilo, pirrolilo, tetrazolilo, tiadiazolilo, 1,3-tiazolilo, tienilo, triazolilo y triazinilo. El heteroarilo bicíclico consiste en un heteroarilo monocíclico fusionado con un fenilo, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico o un heteroarilo monocíclico fusionado con C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquenilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heteroarilo monocíclico, o un heteroarilo monocíclico fusionado con un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros. Los ejemplos representativos de grupos heteroarilo bicíclicos incluyen, entre otros, benzofuranilo, benzotienilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzoxadiazolilo, ftalazinilo, 2,6-dihidropirrólo [3,4-*c*]pirazol-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidro-1,3-benzotiazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, indazolilo, indolilo, isoindolilo, isoquinolinilo, naftiridinilo, piridoimidazolilo, quinolinilo, 2,4,6,7-tetrahidro-5*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5-ilo, tiazolo[5,4-*b*]piridin-2-ilo, tiazolo[5,4-*d*]pirimidin-2-ilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolin-5-ilo.

**[0029]** La expresión “heterociclo de 4 a 11 miembros”, como se usa en la presente, significa un radical de anillo de hidrocarburo de 4 a 11 átomos de carbono, en donde al menos un átomo del anillo de carbono se reemplaza por átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, P(=O) y Si. El anillo heterociclo de 4 a 11 miembros puede tener un solo anillo (monocíclico) o tener dos o más anillos (bicíclicos o policíclicos). En ciertas formas de realización, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de cuatro, cinco, seis o siete miembros, en donde al menos un átomo del anillo de carbono se reemplaza por átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, P (=O) y Si. En ciertas formas de realización, el heterociclo monocíclico es un anillo de hidrocarburo de 4-6 miembros, en donde al menos un átomo del anillo de carbono se reemplaza por átomos seleccionados independientemente del grupo que consiste en O, N, S, P (=O) y Si. Un heterociclo monocíclico de cuatro miembros contiene cero o un enlace doble, y un átomo del anillo de carbono reemplazado por un átomo seleccionado del grupo que consiste en O, N y S. Un heterociclo monocíclico de cinco miembros contiene cero o un enlace doble y uno, dos o tres átomos del anillo de carbono reemplazados por átomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, P (= O) y Si. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de cinco miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 O; 1 S; 1 N; 1 P(=O); 1 Si; 2 N; 3 N; 1 S y 1 N; 1 S, y 2 N; 1 O y 1 N; o 1 O y 2 N. Los ejemplos no limitativos de grupos heterocíclicos monocíclicos de 5 miembros incluyen 1,3-dioxolanilo, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotienilo, dihidrotienilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, imidazolinilo, isoxazolidinilo, isotiazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirrolidinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, tiazolinilo y tiazolidinilo. Un heterociclo monocíclico de seis miembros contiene cero, uno o dos enlaces dobles y uno, dos o tres átomos del anillo de carbono sustituidos por heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N, S, P (=O) y Si. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen los que contienen en el anillo: 1 P(=O); 1 Si; 1 O; 2 O; 1 S; 2 S; 1 N; 2 N; 3 N; 1 S, 1 O y 1 N; 1 S y 1 N; 1 S y 2 N; 1 S y 1 O; 1 S y 2 O; 1 O y 1 N; y 1 O y 2 N. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos de seis miembros incluyen 1,3-oxazinanilo, tetrahidropiranilo, dihidropiranilo, 1,6-dihidropiridazinilo, 1,2-dihidropirimidinilo, 1,6-dihidropirimidinilo, dioxanilo, 1,4-ditianilo, hexahidropirimidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, tetrahidrotiopiranilo, tiomorfolinilo, tioxanilo y tritianilo. Los heterociclos monocíclicos de siete y ocho miembros contienen cero, uno, dos o tres enlaces dobles y uno, dos o tres átomos del anillo de carbono reemplazados por heteroátomos seleccionados del grupo

que consiste en O, N y S. Los ejemplos de heterociclos monocíclicos incluyen, entre otros, azetidino, azepano, aziridino, diazepano, 1,3-dioxano, 1,3-dioxolano, 1,3-ditiofano, 1,3-ditiano, 1,6-dihidropiridazino, 1,2-dihidropirimidino, 1,6-dihidropirimidino, hexahidropirimidino, imidazolino, imidazolidino, isoindolino, isotiazolino, isotiazolidino, isoxazolino, isoxazolidino, morfolino, oxadiazolino, oxadiazolidino, 1,3-oxazino, oxazolino, 1,3-oxazolidino, oxetano, piperazino, piperidino, pirano, pirazolino, pirazolidino, pirrolino, pirrolidino, 1,2-dihidropiridino, tetrahidrofurano, tetrahidropiridino, tetrahidropirimidino, tetrahidropirano, tetrahidrotieno, tiadiazolino, tiadiazolidino, tiazolino, tiazolidino, tiomorfolino, tiopirano y tritiano. Los grupos heterociclo policíclicos contienen dos o más anillos, y los heterociclos bicíclicos contienen dos anillos. En ciertas formas de realización, los grupos heterociclo policíclicos contienen 2 o 3 anillos. Los anillos dentro de los grupos heterociclo policíclico y bicíclico están en una orientación en puente, fusionada o espiro, o combinaciones de estas. En un heterociclo espirocíclico, un átomo es común a dos anillos diferentes. Los ejemplos no limitativos de heterociclos espirocíclicos incluyen 4,6-diazaspiro[2.4]heptano, 6-azaspiro[3.4]octano, 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-ilo y 2,7-diazaspiro[4.4]nonano. En un heterociclo de anillo fusionado, los anillos comparten un enlace común. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos fusionados son un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un grupo fenilo, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> cicloalquilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> cicloalqueno monocíclico, o un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros fusionado con un heterociclo monocíclico de 4-6 miembros. Los ejemplos de heterociclos bicíclicos fusionados incluyen, entre otros, hexahidropirano[3,4-*b*][1,4]oxazin-1(5*H*)-ilo, hexahidropirrol[3,4-*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, hexahidro-1*H*-imidazo[5,1-*c*][1,4]oxazino, hexahidro-1*H*-pirrol[1,2-*c*]imidazolo, hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-3*a*(1*H*)-ilo y 3-azabicyclo [3.1.0]hexano. En un heterociclo en puente, los anillos comparten al menos dos átomos no adyacentes. Los ejemplos de tales heterociclos en puente incluyen, entre otros, azabicyclo[2.2.1]heptilo (incluido 2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-ilo), 8-azabicyclo[3.2.1]oct-8-ilo, octahidro-2,5-epoxipentaleno, hexahidro-1*H*-1,4-metanociclopenta[*c*]furano, aza-adamantano (1-azatriciclo [3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano) y oxa-adamantano (2-oxatriciclo[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]decano).

**[0030]** La expresión “heterociclo monocíclico de 4-7 miembros”, como se usa en la presente, significa un heterociclo monocíclico de cuatro, cinco, seis o siete miembros, como se definió anteriormente en la presente.

**[0031]** El fenilo, los arilos, los cicloalquilos, los cicloalquenos, los heteroarilos y los heterociclos, incluidos los anillos de ejemplo, están opcionalmente sustituidos a menos que se indique lo contrario; y están unidos a la porción molecular de origen a través de cualquier átomo sustituible contenido dentro del sistema de anillo.

**[0032]** El término “heteroátomo”, como se usa en la presente, significa nitrógeno, oxígeno y azufre.

**[0033]** El término “oxo”, como se usa en la presente, significa un grupo =O.

**[0034]** El término “radiomarcaje” significa un compuesto de la presente divulgación en el que al menos uno de los átomos es un átomo radiactivo o un isótopo radiactivo, en donde el átomo o isótopo radiactivo emite espontáneamente rayos gamma o partículas energéticas, por ejemplo, partículas alfa o partículas beta o positrones. Los ejemplos de tales átomos radiactivos incluyen, entre otros,  $^3\text{H}$  (tritio),  $^{14}\text{C}$ ,  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ .

**[0035]** Una porción se describe como “sustituida” cuando un radical no hidrógeno está en el lugar del radical hidrógeno de cualquier átomo sustituible de la porción. De este modo, por ejemplo, una porción heterociclo sustituida es una porción heterociclo en la que al menos un radical no hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el heterociclo. Debe reconocerse que si hay más de una sustitución en una porción, cada radical no hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a menos que se indique lo contrario).

**[0036]** Si una porción se describe como “opcionalmente sustituida”, la porción puede estar (1) no sustituida o (2) sustituida. Si se describe que una porción está opcionalmente sustituida con hasta un número particular de radicales no hidrógeno, esa porción puede estar (1) no sustituida; o (2) sustituida por hasta ese número particular de radicales no hidrógeno o por hasta el número máximo de posiciones sustituibles en la porción, lo que sea menor. De este modo, por ejemplo, si una porción se describe como un heteroarilo opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales no hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría opcionalmente sustituido por hasta solamente tantos radicales no hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, el tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría opcionalmente sustituido con hasta un radical no hidrógeno. Para mayor ilustración, si un amino nitrógeno se describe como opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, entonces un amino nitrógeno primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales no hidrógeno, mientras que un amino nitrógeno secundario estará opcionalmente sustituido con

hasta solo 1 radical no hidrógeno.

**[0037]** Las expresiones “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a un método para aliviar o abrogar una enfermedad y/o sus síntomas relacionados. En ciertas formas de realización, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser perceptible por el sujeto. En aun otra forma de realización, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a modular la enfermedad o el trastorno, ya sea físicamente (por ejemplo, la estabilización de un síntoma perceptible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico) o de ambas maneras. En una forma de realización adicional, “tratar”, “que trata” y “tratamiento” se refieren a ralentizar la progresión de la enfermedad o el trastorno.

**[0038]** Las expresiones “prevenir”, “que previene” y “prevención” se refieren a un método para prevenir la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados o impedir que un sujeto contraiga una enfermedad. Como se usa en la presente, “prevenir”, “que previene” y “prevención” también incluyen retrasar la aparición de una enfermedad y/o sus síntomas relacionados y reducir el riesgo de un sujeto de adquirir o desarrollar una enfermedad o un trastorno.

**[0039]** La frase “cantidad terapéuticamente eficaz” significa una cantidad de un compuesto, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, suficiente para prevenir el desarrollo o para aliviar en cierta medida uno o más de los síntomas de la afección o trastorno que se trata cuando se administra solo o junto con otro agente terapéutico para el tratamiento en un sujeto particular o una población de sujetos. La “cantidad terapéuticamente eficaz” puede variar en función del compuesto, la enfermedad y su gravedad, y la edad, peso, salud, etc., del sujeto a tratar. Por ejemplo, en un ser humano u otro mamífero, una cantidad terapéuticamente eficaz puede determinarse de manera experimental en un laboratorio o entorno clínico, o puede ser la cantidad requerida por las pautas de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (*United States Food and Drug Administration*) o una agencia extranjera equivalente, para la enfermedad y el sujeto a tratar en particular.

**[0040]** El término “sujeto” se define en la presente para referirse a animales, tales como mamíferos, que incluyen, entre otros, primates (por ejemplo, seres humanos), vacas, ovejas, cabras, cerdos, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones y similares. En una forma de realización, el sujeto es un ser humano. Las expresiones “ser humano”, “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente en la presente.

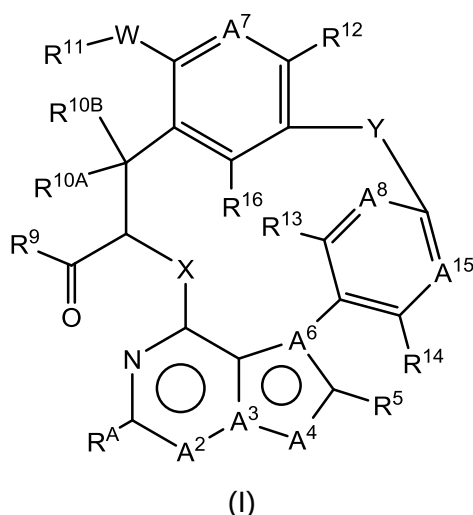
## **Compuestos**

[0041] Los compuestos de la presente divulgación tienen la Fórmula general (I) como se describió anteriormente.

[0042] Los valores particulares de los grupos variables son los siguientes. Tales valores pueden usarse cuando sea apropiado con cualquiera de los otros valores, definiciones, reivindicaciones o formas de realización definidas anteriormente o más adelante en la presente.

*Fórmula (I)*

[0043] En formas de realización, la presente divulgación se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,



en donde

$A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es C; o

$A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es O o S, y  $A^6$  es C; o

$A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C; o

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C; o

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es N;

$R^A$  es hidrógeno,  $CH_3$ , halógeno, CN,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  o  $CF_3$ ;

X es O, o  $N(R^{x2})$ ; en donde  $R^{x2}$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_3$  alquilo o ciclopropilo no sustituido;

Y es  $(CH_2)_m$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_p-CH=CH-$  o  $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ; en donde 0, 1, 2 o 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O,  $N(R^{ya})$ ,  $C(R^{yb})(R^{yb})$ , C(O),  $NC(O)R^{ya}$  o  $S(O)_2$ ;

m es 2, 3, 4 o 5;

n es 1, 2 o 3;

p es 1, 2 o 3;

q es 1 o 2; y

r es 1 o 2; en donde la suma de q y r es 2 o 3;

$R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno,  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $C_1-C_6$  alquilo y  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo,  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$ ,  $-OR^{yf}$ ,  $-SR^{yg}$ ,  $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$  y  $-S(O)_2G^1$ ; y

$R^{yb}$  es  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $C_1-C_6$  alquilo y  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo,  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$ ,  $-OR^{yf}$ ,  $-SR^{yg}$ ,  $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$  y  $-S(O)_2G^1$ ; o

$R^{ya}$  y  $R^{yb}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde el  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico, el  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico y el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituidos con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente;

$R^{yd}$ ,  $R^{ye}$ ,  $R^{yf}$  y  $R^{yg}$ , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo y el  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $G^1$ ,  $-OR^{yh}$ ,  $-SR^{yh}$ ,  $-SO_2R^{yh}$  y  $-N(R^{yi})(R^{yk})$ ;

$G^1$ , en cada caso, es piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, oxetanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $G^2$ ,  $-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-G^2$  y  $R^s$ ;

$G^2$ , en cada caso, es un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico, oxetanilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^2$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1 o 2 grupos  $R^t$  seleccionados independientemente;

$R^2$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $CH_3$  o  $CN$ ;

$R^{4a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno, CN,  $C_2-C_4$  alqueno,  $C_2-C_4$  alquino,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $G^A$ ,  $C_1-C_4$  alquil- $G^A$  o  $C_1-C_4$  alquil-O- $G^A$ ; en donde cada  $G^A$  es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo,  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalqueno monocíclico o heterociclo de 4-7 miembros; en donde cada  $G^A$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^u$ ;

$R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $G^3$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno o  $C_2-C_6$  alquino; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno y  $C_2-C_6$  alquino están cada uno opcionalmente sustituidos con un  $G^3$ ;

$G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-11 miembros,  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{11}$  cicloalqueno, oxetanilo, 2-oxaspiro[3,3]heptanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ ;

$A^7$  es N o  $CR^7$ ;

$A^8$  es N o  $CR^8$ ;

$A^{15}$  es N o  $CR^{15}$ ;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo, -CN, -OR<sup>7a</sup>, -SR<sup>7a</sup> o -N(R<sup>7b</sup>)(R<sup>7c</sup>);

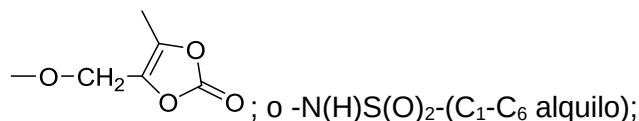
$R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$ , son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>) o  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico; en donde el  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $C_1-C_3$  alquilo y  $C_1-C_3$  haloalquilo; o

$R^8$  y  $R^{13}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>) o  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico; en donde el  $C_3-C_4$  cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno,  $C_1-C_3$  alquilo y  $C_1-C_3$  haloalquilo; y

$R^{14}$  y  $R^{15}$ , junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en benceno, ciclobutano, ciclopentano y piridina; en donde el anillo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados

independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup> y -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>);

R<sup>9</sup> es -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -O-CH<sub>2</sub>-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHOH,



R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo; o R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo; en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y CH<sub>3</sub>;

W es -CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -O-CHF-, -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub> - o -CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(H), N(H) o N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo);

R<sup>11</sup> es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquino, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, -CN, NO<sub>2</sub>, -OR<sup>11a</sup>, -SR<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -C(O)R<sup>11a</sup>, -C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -N(R<sup>11c</sup>)C(O)R<sup>11b</sup>, -N(R<sup>11c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -N(R<sup>11c</sup>)C(O)O(R<sup>11b</sup>), -N(R<sup>11c</sup>)C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, G<sup>4</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OC(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-SR<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-S(O)<sub>2</sub>N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)R<sup>11a</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)S(O)<sub>2</sub>R<sup>11b</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)O(R<sup>11b</sup>), -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11c</sup>)C(O)N(R<sup>11c</sup>)<sub>2</sub>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-CN o -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

R<sup>11a</sup> y R<sup>11c</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

R<sup>11b</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalqueno, oxetanilo, tetrahydrofuranilo,

tetrahidropirano, 2,6-dioxa-9-azaspiro[4,5]decano, 2-oxa-5-azabicyclo [2,2,1]heptano, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octano, piperidino, piperazino, azetidino, morfolino, dihidropirano, tetrahidropiridino, dihidropirrolino, pirrolidino, 2,3-dihidrodioxino, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxepano o 1,4-dioxepano; en donde cada  $G^4$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $G^5$ ,  $R^y$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $G^5$ ,  $(C_1-C_6$  alquilenil)- $L^2$ -( $C_1-C_6$  alquilenil)- $G^5$  y  $-L^2$ -( $C_1-C_6$  alquilenil)- $G^5$ ;

$L^2$  es O, C(O), N(H), N( $C_1-C_6$  alquilo), NHC(O), C(O)O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>;  
s es 0 o 1;

$G^5$ , en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico,  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalqueno monocíclico, piperazina, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxepano o 1,4-dioxepano; en donde cada  $G^5$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  seleccionado independientemente o 0, 1, 2 o 3 grupos  $R^z$ ;

$R^s$ ,  $R^t$ ,  $R^u$ ,  $R^v$ ,  $R^y$  y  $R^z$ , en cada caso, son cada uno independientemente  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alqueno,  $C_2-C_6$  alquino, halógeno,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $-CN$ , oxo,  $NO_2$ ,  $P(O)(R^k)_2$ ,  $-OC(O)R^k$ ,  $-OC(O)N(R^j)_2$ ,  $-SR^j$ ,  $-S(O)_2R^k$ ,  $-S(O)_2N(R^j)_2$ ,  $-C(O)R^j$ ,  $-C(O)N(R^j)_2$ ,  $-N(R^j)_2$ ,  $-N(R^j)C(O)R^k$ ,  $-N(R^j)S(O)_2R^k$ ,  $-N(R^j)C(O)O(R^k)$ ,  $-N(R^j)C(O)N(R^j)_2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $OR^j$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $OC(O)N(R^j)_2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $SR^j$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $S(O)_2R^k$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $S(O)_2N(R^j)_2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $C(O)R^j$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $C(O)N(R^j)_2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)_2$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)C(O)R^k$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)S(O)_2R^k$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)C(O)O(R^k)$ ,  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)C(O)N(R^j)_2$  o  $-(C_1-C_6$  alquilenil)- $CN$ ;

$R^m$  es hidrógeno,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_1-C_6$  haloalquilo,  $-(C_2-C_6$  alquilenil)- $OR^j$  o  $-(C_2-C_6$  alquilenil)- $N(R^j)_2$ ;

$R^{yh}$ ,  $R^{yi}$ ,  $R^{yk}$ ,  $R^{7a}$ ,  $R^{7b}$ ,  $R^{7c}$ ,  $R^{8a}$ ,  $R^{8b}$ ,  $R^{8c}$ ,  $R^{11d}$ ,  $R^{11e}$  y  $R^j$ , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; y

$R^k$ , en cada caso, es independientemente  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo.

en donde al menos uno de  $G^1$ ,  $G^2$ ,  $G^3$ ,  $G^4$  y  $G^5$  es 2,2-dimetil-1,3-dioxolano, 2,3-dihidro-1,4-dioxino, 1,3-dioxolano, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxepano o 1,4-dioxepano.

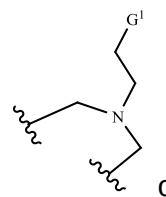
**[0044]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es C; o  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es O o S, y  $A^6$  es C; o  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C; o  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C; o  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es N. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es C. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es CH,  $A^3$  es N,  $A^4$  es CH y  $A^6$  es C. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es  $CR^{4a}$ ,  $A^6$  es C,  $R^2$  es H y  $R^{4a}$  es halógeno. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es  $CR^{4a}$ ,  $A^6$  es C,  $R^2$  es H y  $R^{4a}$  es Cl. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es N,  $A^4$  es O o S, y  $A^6$  es C. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O y  $A^6$  es C. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es S y  $A^6$  es C. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es  $CR^{4a}$  y  $A^6$  es N. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $A^2$  es  $CR^2$ ,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C.

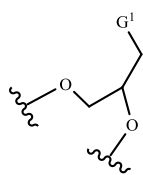
**[0045]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $R^A$  es hidrógeno,  $CH_3$ , halógeno, CN,  $CH_2F$ ,  $CHF_2$  o  $CF_3$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^A$  es hidrógeno.

**[0046]** En una forma de realización de la Fórmula (I), X es O o  $N(R^{x2})$ ; en donde  $R^{x2}$  es hidrógeno,  $C_1$ - $C_3$  alquilo, o ciclopropilo no sustituido. En otra forma de realización de la Fórmula (I), X es O.

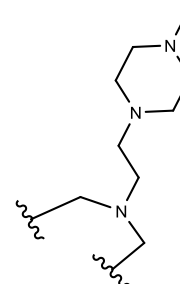
**[0047]** En una forma de realización de la Fórmula (I), Y es  $(CH_2)_m$ ,  $-CH=CH-(CH_2)_n-$ ,  $-(CH_2)_p-CH=CH-$  o  $-(CH_2)_q-CH=CH-(CH_2)_r-$ ; en donde 0, 1, 2 o 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O,  $N(R^{ya})$ ,  $C(R^{ya})(R^{yb})$ , C(O),  $NC(O)R^{ya}$  o  $S(O)_2$ ; y m es 2, 3, 4 o 5. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 1, 2, o 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O,  $N(R^{ya})$ ,  $C(R^{ya})(R^{yb})$ , C(O) o  $NC(O)R^{ya}$ ; y m es 3 o 4. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde el 1 grupo  $CH_2$  está independientemente reemplazado por  $N(R^{ya})$ ; y m es 3. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 2 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O y 1 grupo  $CH_2$  está reemplazado por

$C(R^{ya})(R^{yb})$ ; y m es 4. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es

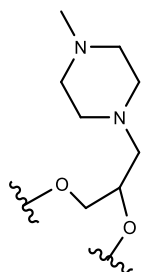




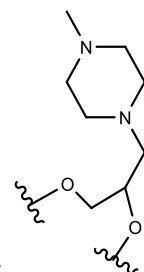
. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es



o



. En otra forma de realización de la Fórmula (I), Y es



**[0048]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno,  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $C_1-C_6$  alquilo y  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo,  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$ ,  $-OR^{yf}$ ,  $-SR^{yg}$ ,  $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$  y  $-S(O)_2-G^1$ ; y  $R^{yb}$  es  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo, o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_2-C_6$  alquenilo,  $C_2-C_6$  alquinilo,  $C_1-C_6$  alquilo y  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en oxo,  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$ ,  $-OR^{yf}$ ,  $-SR^{yg}$ ,  $-S(O)_2N(R^{yd})(R^{ye})$  y  $-S(O)_2-G^1$ ; o  $R^{ya}$  y  $R^{yb}$ , junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico o un heterociclo monocíclico de 4-7 miembros; en donde el  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico, el  $C_4-C_7$  cicloalquenilo monocíclico y el heterociclo monocíclico de 4-7 miembros están cada uno opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 grupos  $R^s$  seleccionados independientemente; y  $R^{yd}$ ,  $R^{ye}$ ,  $R^{yf}$  y  $R^{yg}$ , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno,  $G^1$ ,  $C_1-C_6$  alquilo o  $C_1-C_6$  haloalquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo y el  $C_1-C_6$  haloalquilo están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $G^1$ ,  $-OR^{yh}$ ,  $-SR^{yh}$ ,  $-SO_2R^{yh}$  y  $-N(R^{yi})(R^{yk})$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno o  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$ ,  $-OR^{yf}$  o  $C_1-C_6$  alquilo; y  $R^{yb}$  es  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con 1 o 2

sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $-N(R^{yd})(R^{ye})$ ,  $G^1$  y  $-OR^{yf}$ ; y  $R^{yd}$ ,  $R^{ye}$  y  $R^{yf}$ , en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno o  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en  $G^1$ ,  $-OR^{yh}$  y  $SO_2R^{yh}$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno; y  $R^{yb}$  es  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está sustituido con 1  $G^1$ .

**[0049]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $G^1$ , en cada caso, es piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, oxetanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $G^2$ ,  $-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-G^2$  y  $R^s$ ; En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^1$  es piperazinilo opcionalmente sustituido con 1  $-OR^m$  y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en  $G^2$ ,  $-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-G^2$  y  $R^s$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^1$  es piperazinilo sustituido con 1  $R^s$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^1$  es piperazinilo sustituido con 1  $R^s$ ; y  $R^s$  es  $C_1-C_6$  alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^1$  es piperazinilo sustituido con 1  $R^s$ ; y  $R^s$  es  $CH_3$ .

**[0050]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $G^2$ , en cada caso, es un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalqueno monocíclico, oxetanilo, morfolinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo en donde cada  $G^2$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^t$  seleccionado independientemente. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^2$ , en cada caso, es un  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $G^2$ , en cada caso, es un morfolinilo.

**[0051]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $R^2$  es, independientemente, hidrógeno, halógeno,  $CH_3$  o  $CN$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^2$  es independientemente hidrógeno.

**[0052]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $R^{4a}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno, halógeno,  $CN$ ,  $C_2-C_4$  alqueno,  $C_2-C_4$  alquino,  $C_1-C_4$  alquilo,  $C_1-C_4$  haloalquilo,  $G^A$ ,  $C_1-C_4$  alquil- $G^A$ , o  $C_1-C_4$  alquil-O- $G^A$ ; en donde cada  $G^A$  es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo,  $C_3-C_7$  cicloalquilo monocíclico,  $C_4-C_7$  cicloalqueno monocíclico o heterociclo de 4-7 miembros; en donde cada  $G^A$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^u$ ; En otra forma de realización de la

Fórmula (I),  $R^{4a}$ , en cada caso, es independientemente halógeno.

**[0053]** En una forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente hidrógeno, halógeno,  $G^3$ ,  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo o  $C_2-C_6$  alquinilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo,  $C_2-C_6$  alquenilo y  $C_2-C_6$  alquinilo están cada uno opcionalmente sustituidos con un  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-11 miembros,  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{11}$  cicloalquenilo, oxetanilo, 2-oxaspiro[3,3]heptanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente hidrógeno,  $G^3$  o  $C_2-C_6$  alquinilo; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo o  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $C_1-C_6$  alquilo, en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con un  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo, heteroarilo de 5-11 miembros,  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{11}$  cicloalquenilo, oxetanilo, 2-oxaspiro[3,3]heptanilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo, 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con un  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_4-C_{11}$  cicloalquenilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos  $R^v$ .

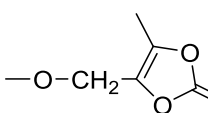
**[0054]** En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^v$ . En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente fenilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^v$ ; y  $R^v$  es halógeno. En otra forma de realización de la Fórmula (I),  $R^5$  es independientemente  $G^3$ ; y  $G^3$ , en cada caso, es independientemente fenilo; en donde  $G^3$  está opcionalmente sustituido

con 1 grupo R<sup>v</sup>; y R<sup>v</sup> es F.

**[0055]** En una forma de realización de la Fórmula (I), A<sup>7</sup> es N o CR<sup>7</sup>; A<sup>8</sup> es N o CR<sup>8</sup>; y A<sup>15</sup> es N o CR<sup>15</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>7a</sup>, -SR<sup>7a</sup> o -N(R<sup>7b</sup>)(R<sup>7c</sup>); y R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>) o C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico; en donde el C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A<sup>7</sup> es CH; A<sup>8</sup> es CR<sup>8</sup>; A<sup>15</sup> es CR<sup>15</sup>; y R<sup>8</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo o -OR<sup>8a</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A<sup>7</sup> es CH; A<sup>8</sup> es CR<sup>8</sup>; A<sup>15</sup> es CR<sup>15</sup>; y R<sup>8</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), A<sup>7</sup> es CH; A<sup>8</sup> es CR<sup>8</sup>; A<sup>15</sup> es CR<sup>15</sup>; y R<sup>8</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, Cl o CH<sub>3</sub>.

**[0056]** En una forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>8</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup>, -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>) o C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico; en donde el C<sub>3</sub>-C<sub>4</sub> cicloalquilo monocíclico está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo y C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo; y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman un anillo monocíclico seleccionado del grupo que consiste en benceno, ciclobutano, ciclopentano y piridina; en donde el anillo monocíclico está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> haloalquilo, -CN, -OR<sup>8a</sup>, -SR<sup>8a</sup> y -N(R<sup>8b</sup>)(R<sup>8c</sup>). En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>8</sup> y R<sup>13</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, y R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup>, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, forman benceno.

**[0057]** En una forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>9</sup> es -OH, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo,

-O-CH<sub>2</sub>-OC(O)(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), -NHOH, ; o -N(H)S(O)<sub>2</sub>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo). En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>9</sup> es -OH.

**[0058]** En una forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup>, son cada uno

independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo o C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> haloalquilo; o R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup>, junto con el átomo de carbono al que están unidos, forman un ciclopropilo; en donde el ciclopropilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno y CH<sub>3</sub>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

**[0059]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; y

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

**[0060]** En una forma de realización de la Fórmula (I), W es -CH=CH, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo, -O-CHF-, -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>- o -CH<sub>2</sub>-L<sup>1</sup>; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O, S, S(O), S(O)<sub>2</sub>, S(O)<sub>2</sub>N(H), N(H) o N(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> alquilo). En otra forma de realización de la Fórmula (I), W es -O-CHF- o -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O. En otra forma de realización de la Fórmula (I), W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O.

**[0061]** En una forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>11</sup> es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>11</sup> es un C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo o un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente. En otra forma de realización de la Fórmula (I), W es -O-CH<sub>2</sub>-, y R<sup>11</sup> es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente. En otra forma de realización de la Fórmula (I), W es -O-CH<sub>2</sub>-; y R<sup>11</sup> es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente; y R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, -OR<sup>11a</sup> o G<sup>4</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), W es -O-CH<sub>2</sub>-; y R<sup>11</sup> es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente; y R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente -OR<sup>11a</sup> o G<sup>4</sup>.

**[0062]** En una forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>11a</sup> y R<sup>11c</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>; y R<sup>11b</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alqueno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, G<sup>4</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>11d</sup>, -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>11e</sup>)<sub>2</sub> o -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>11a</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo. En otra forma de realización de la Fórmula (I), R<sup>11a</sup> es (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>.

**[0063]** En una forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, 2,6-dioxa-9-azaspiro[4,5]decanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidino, morfolinilo, dihidropiranilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidrodioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en G<sup>5</sup>, R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup>, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O, C(O), N(H), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), NHC(O), C(O)O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1.

**[0064]** En formas de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, 2,6-dioxa-9-azaspiro[4,5]decanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, piperidinilo, azetidino, dihidropiranilo, tetrahidropiridinilo, dihidropirrolilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidrodioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en G<sup>5</sup>, R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; y L<sup>2</sup> es O, C(O), N(H), N(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo), NHC(O), C(O)O, S, S(O) o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, morfolinilo, 2,6-dioxa-9-azaspiro[4,5]decanilo, 2-oxa-5-azabicyclo[2,2,1]heptanilo, 3-oxa-8-azabicyclo[3,2,1]octanilo, pirrolidinilo, 2,3-dihidrodioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o C(O)O; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>

alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o C(O)O; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenilo)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo opcionalmente sustituido con -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O; y s es 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente heteroarilo monocíclico; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup>, y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 0, 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>; L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>; y s es 0 o 1.

**[0065]** En una forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> cicloalquilo monocíclico, C<sub>4</sub>-

C<sub>7</sub> cicloalquenilo monocíclico, piperazina, 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> seleccionado independientemente o 0, 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente 1,3-dioxolanilo opcionalmente sustituido con 2 grupos R<sup>z</sup> seleccionados independientemente. En otra forma de realización de la Fórmula (I), G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo opcionalmente sustituido con 2 grupos R<sup>z</sup> seleccionados independientemente.

**[0066]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es CH;

A<sup>3</sup> es N;

A<sup>4</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; y

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

**[0067]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es N;

A<sup>3</sup> es C;

A<sup>4</sup> es O;

A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno; y

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno.

**[0068]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es N;

A<sup>3</sup> es C;

A<sup>4</sup> es S;

A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno; y

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno.

**[0069]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

$A^2$  es N;

$A^3$  es C;

$A^4$  es S;

$A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 1 grupo  $CH_2$  está independientemente reemplazado por  $N(R^{ya})$ ; y

m es 3.

**[0070]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

$A^2$  es N;

$A^3$  es C;

$A^4$  es S;

$A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 2 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O y 1 grupo  $CH_2$  está reemplazado por  $C(R^{ya})(R^{yb})$ ; y

m es 4.

**[0071]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

$A^2$  es CH;

$A^3$  es N;

$A^4$  es CH;

$A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;  
R<sup>9</sup> es -OH;  
R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 1 grupo CH<sub>2</sub> está independientemente reemplazado por N(R<sup>ya</sup>);  
m es 3; y  
G<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con 1 R<sup>s</sup>.

**[0072]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es CH;  
A<sup>3</sup> es N;  
A<sup>4</sup> es CH;  
A<sup>6</sup> es C;  
R<sup>A</sup> es hidrógeno;  
X es O;  
R<sup>9</sup> es -OH;  
R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 2 grupos CH<sub>2</sub> están cada uno independientemente reemplazados por O y 1 grupo CH<sub>2</sub> está reemplazado por C(R<sup>ya</sup>)(R<sup>yb</sup>);  
m es 4; y  
G<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con 1 R<sup>s</sup>.

**[0073]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es CH;  
A<sup>3</sup> es N;  
A<sup>4</sup> es CH;  
A<sup>6</sup> es C;  
R<sup>A</sup> es hidrógeno;  
X es O;  
R<sup>9</sup> es -OH;  
R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;  
Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 1 grupo CH<sub>2</sub> está independientemente reemplazado por N(R<sup>ya</sup>);  
m es 3;

G<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con 1 R<sup>s</sup>.

W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-; y

L<sup>1</sup> es independientemente O.

**[0074]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es CH;

A<sup>3</sup> es N;

A<sup>4</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 2 grupos CH<sub>2</sub> están cada uno independientemente reemplazados por O y 1 grupo CH<sub>2</sub> está reemplazado por C(R<sup>ya</sup>)(R<sup>yb</sup>);

m es 4;

G<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con 1 R<sup>s</sup>.

W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-; y

L<sup>1</sup> es independientemente O.

**[0075]** En una forma de realización de la Fórmula (I),

A<sup>2</sup> es CH;

A<sup>3</sup> es N;

A<sup>4</sup> es CH;

A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 1 grupo CH<sub>2</sub> está independientemente reemplazado por N(R<sup>ya</sup>);

m es 3;

G<sup>1</sup> es piperazinilo sustituido con 1 R<sup>s</sup>.

W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-;

L<sup>1</sup> es independientemente O;

W es -O-CH<sub>2</sub>- y

R<sup>11</sup> es pirimidinilo, opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente.

**[0076]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde

A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es S y A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 3 grupos CH<sub>2</sub> están cada uno independientemente reemplazados por O o C(R<sup>ya</sup>)(R<sup>yb</sup>);

m es 4;

R<sup>ya</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno;

R<sup>yb</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con 1 G<sup>1</sup>;

G<sup>1</sup>, en cada caso, es piperazinilo; en donde cada G<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con R<sup>s</sup>;

R<sup>5</sup> es independientemente G<sup>3</sup>;

G<sup>3</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo opcionalmente sustituido con un 1 grupo R<sup>v</sup>;

A<sup>7</sup> es CR<sup>7</sup>;

A<sup>8</sup> es CR<sup>8</sup>;

A<sup>15</sup> es CR<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>-; en donde L<sup>1</sup> es independientemente O;

R<sup>11</sup> es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1, 2 o 3 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente G<sup>4</sup>;

G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo sustituido con -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>;

L<sup>2</sup> es O;

s es 1;

G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente 1,3-dioxolanilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxepanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>5</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> seleccionado independientemente o 0, 1, 2 o 3 grupos R<sup>z</sup>;

R<sup>s</sup>, R<sup>v</sup> y R<sup>z</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; y

R<sup>m</sup> es hidrógeno, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> haloalquilo, (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-OR<sup>j</sup> o - (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-N(R<sup>j</sup>)<sub>2</sub>.

**[0077]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde

A<sup>2</sup> es N, A<sup>3</sup> es C, A<sup>4</sup> es S y A<sup>6</sup> es C;

R<sup>A</sup> es hidrógeno;

X es O;

Y es (CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>; en donde 3 grupos CH<sub>2</sub> están cada uno independientemente reemplazados por O o C(R<sup>ya</sup>)(R<sup>yb</sup>);

m es 4;

R<sup>ya</sup>, en cada caso, es independientemente hidrógeno;

R<sup>yb</sup> es C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo; en donde el C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo está opcionalmente sustituido con G<sup>1</sup>;

G<sup>1</sup> es piperazinilo; en donde cada G<sup>1</sup> está opcionalmente sustituido con R<sup>5</sup>;

R<sup>5</sup> es independientemente G<sup>3</sup>;

G<sup>3</sup>, en cada caso, es independientemente C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> arilo; en donde cada G<sup>3</sup> está opcionalmente sustituido con 1 grupo R<sup>v</sup>;

A<sup>7</sup> es CR<sup>7</sup>;

A<sup>8</sup> es CR<sup>8</sup>;

A<sup>15</sup> es CR<sup>15</sup>;

R<sup>7</sup>, R<sup>12</sup> y R<sup>16</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

R<sup>8</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup> y R<sup>15</sup> son cada uno independientemente halógeno o C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> alquilo;

R<sup>9</sup> es -OH;

R<sup>10A</sup> y R<sup>10B</sup> son cada uno independientemente hidrógeno;

W es -L<sup>1</sup>-CH<sub>2</sub>; en donde L<sup>1</sup>, en cada caso, es independientemente O;

R<sup>11</sup> es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1 grupo R<sup>w</sup> seleccionado independientemente;

R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente G<sup>4</sup>;

$G^4$ , en cada caso, es independientemente fenilo o  $C_3$ - $C_{11}$  cicloalquilo; en donde cada  $G^4$  está opcionalmente sustituido con 1 sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en  $-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-G^5$  y  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ ;

$L^2$  es O;

s es 1;

$G^5$ , en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo; y

$R^s$  y  $R^v$ , en cada caso, son cada uno independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o halógeno.

**[0078]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es S y  $A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;

Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O o  $C(R^{va})(R^{yb})$ ;

m es 4;

$R^{va}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno;

$R^{yb}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo; en donde el  $C_1$ - $C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con  $G^1$ ;

$G^1$  es piperazinilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con  $R^s$ ;

$R^5$  es independientemente  $G^3$ ;

$G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6$ - $C_{10}$  arilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^v$ ;

$A^7$  es  $CR^7$ ;

$A^8$  es  $CR^8$ ;

$A^{15}$  es  $CR^{15}$ ;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno independientemente halógeno o  $C_1$ - $C_4$  alquilo;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

W es  $-L^1-CH_2$ ; en donde  $L^1$ , en cada caso, es independientemente O;

$R^{11}$  es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada  $R^{11}$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^w$  seleccionado independientemente;

$R^w$ , en cada caso, es independientemente  $G^4$ ;  
 $G^4$ , en cada caso, es independientemente fenilo; en donde cada  $G^4$  está  
 opcionalmente sustituido con  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ ;  
 $L^2$  es O;  
 $s$  es 1;  
 $G^5$ , en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo; y  
 $R^s$  y  $R^v$ , en cada caso, son cada uno independientemente  $C_1-C_6$  alquilo o  
 halógeno.

**[0079]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales  
 aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,  
 en donde

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es S y  $A^6$  es C;  
 $R^A$  es hidrógeno;  
 $X$  es O;  
 $Y$  es  $(CH_2)_m$ ; en donde 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente  
 reemplazados por O o  $C(R^{ya})(R^{yb})$ ;  
 $m$  es 4;  
 $R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno;  
 $R^{yb}$  es  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido  
 con  $G^1$ ;  
 $G^1$  es piperazinilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con  $R^5$ ;  
 $R^5$  es independientemente  $G^3$ ;  
 $G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo; en donde cada  $G^3$  está  
 opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^v$ ;  
 $A^7$  es  $CR^7$ ;  
 $A^8$  es  $CR^8$ ;  
 $A^{15}$  es  $CR^{15}$ ;  
 $R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;  
 $R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno independientemente halógeno o  $C_1-C_4$  alquilo;  
 $R^9$  es -OH;  
 $R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;  
 $W$  es  $-L^1-CH_2$ ; en donde  $L^1$ , en cada caso, es independientemente O;  
 $R^{11}$  es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada  $R^{11}$  está opcionalmente  
 sustituido con 1 grupo  $R^w$  seleccionado independientemente;  
 $R^w$ , en cada caso, es independientemente  $G^4$ ;

$G^4$ , en cada caso, es independientemente  $C_3$ - $C_{11}$  cicloalquilo; en donde cada  $G^4$  está opcionalmente sustituido con  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ ;

$L^2$  es O;

s es 1;

$G^5$ , en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo; y

$R^s$  y  $R^v$ , en cada caso, son cada uno independientemente  $C_1$ - $C_6$  alquilo o halógeno.

**[0080]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es S y  $A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;

Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O o  $C(R^{ya})(R^{yb})$ ;

m es 4;

$R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno;

$R^{yb}$  es  $C_1$ - $C_6$  alquilo; en donde el  $C_1$ - $C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con  $G^1$ ;

$G^1$  es piperazinilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con  $R^5$ ;

$R^5$  es independientemente  $G^3$ ;

$G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6$ - $C_{10}$  arilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^v$ ;

$A^7$  es  $CR^7$ ;

$A^8$  es  $CR^8$ ;

$A^{15}$  es  $CR^{15}$ ;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno independientemente halógeno o  $C_1$ - $C_4$  alquilo;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

W es  $-L^1-CH_2$ ; en donde  $L^1$ , en cada caso, es independientemente O;

$R^{11}$  es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada  $R^{11}$  está opcionalmente sustituido con 1 grupo  $R^w$  seleccionado independientemente;

$R^w$ , en cada caso, es independientemente  $G^4$ ;

$G^4$ , en cada caso, es independientemente  $C_3$ - $C_{11}$  cicloalquilo; en donde cada  $G^4$

está opcionalmente sustituido con  $-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})-G^5$ ;

$L^2$  es O;

s es 1;

$G^5$ , en cada caso, es independientemente 1,4-dioxanilo; y

$R^s$  y  $R^v$ , en cada caso, son cada uno independientemente  $C_1-C_6$  alquilo o halógeno.

**[0081]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos, en donde

$A^2$  es N,  $A^3$  es C,  $A^4$  es O o S y  $A^6$  es C;

$R^A$  es hidrógeno;

X es O;

Y es  $(CH_2)_m$ ; en donde 3 grupos  $CH_2$  están cada uno independientemente reemplazados por O o  $C(R^{ya})(R^{yb})$ ;

m es 4;

$R^{ya}$ , en cada caso, es independientemente hidrógeno;

$R^{yb}$  es  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con  $G^1$ ;

$G^1$ , en cada caso, es piperazinilo; en donde cada  $G^1$  está opcionalmente sustituido con 1  $R^s$ ;

$R^5$  es independientemente  $G^3$  y  $C_1-C_6$  alquilo; en donde el  $C_1-C_6$  alquilo está opcionalmente sustituido con un  $G^3$ ;

$G^3$ , en cada caso, es independientemente  $C_6-C_{10}$  arilo,  $C_3-C_{11}$  cicloalquilo,  $C_4-C_{11}$  cicloalquenilo, 1,4-dioxanilo o 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo; en donde cada  $G^3$  está opcionalmente sustituido con 1 3 grupos  $R^v$ ;

$A^7$  es  $CR^7$ ;

$A^8$  es  $CR^8$ ;

$A^{15}$  es  $CR^{15}$ ;

$R^7$ ,  $R^{12}$  y  $R^{16}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

$R^8$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$  y  $R^{15}$  son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno o  $C_1-C_4$  alquilo;

$R^9$  es -OH;

$R^{10A}$  y  $R^{10B}$  son cada uno independientemente hidrógeno;

W es  $-L^1-CH_2-$ ; en donde  $L^1$ , en cada caso, es independientemente O;

R<sup>11</sup> es un heteroarilo de 5-11 miembros; en donde cada R<sup>11</sup> está opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos R<sup>w</sup> seleccionados independientemente;

R<sup>w</sup>, en cada caso, es independientemente -OR<sup>11a</sup> o G<sup>4</sup>;

R<sup>11a</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente -(C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>4</sup>;

G<sup>4</sup>, en cada caso, es independientemente fenilo, heteroarilo monocíclico, C<sub>3</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquilo, C<sub>4</sub>-C<sub>11</sub> cicloalquenilo, piperidinilo, piperazinilo, azetidinilo, morfolinilo, 1,4-dioxanilo o 1,4-dioxepanilo; en donde cada G<sup>4</sup> está opcionalmente sustituido con 1 -OR<sup>m</sup> y 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R<sup>y</sup>, -(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)-G<sup>5</sup> y -L<sup>2</sup>-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilenil)<sub>s</sub>-G<sup>5</sup>;

L<sup>2</sup> es O o S(O)<sub>2</sub>;

s es 1;

G<sup>5</sup>, en cada caso, es independientemente 1,3-dioxolanilo o 1,4-dioxanilo; en donde cada G<sup>5</sup> está sustituido con 0, 1 o 2 grupos R<sup>z</sup>;

R<sup>s</sup>, R<sup>v</sup>, R y R<sup>z</sup>, en cada caso, son cada uno independientemente C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> alquilo o halógeno; y

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

en donde al menos uno de G<sup>3</sup>, G<sup>4</sup> y G<sup>5</sup> es 2,3-dihidro-1,4-dioxinilo, 1,3-dioxolanilo, 1,4-dioxanilo o 1,4-dioxepanilo.

**[0082]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) incluyen, entre otros:

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[4*S*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[2*R*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(2-[[4*R*]-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*,21*S*)-19-cloro-10-[[2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-

carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[*(2R)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[*(2S)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piridin-3-il]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[*(2S)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[4-([*(2S)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[(1*R*,4*r*)-4-[[*(2R)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[*(2R)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[1-([*(2S)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]ciclobutil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[3-([*(2S)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]azetidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[3-([*(2R)*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]azetidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-

metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,3-dioxolan-4-il)metoxi]ciclohexil}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{(1*s*,4*s*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[6-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirazin-2-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclohexil-10-{[2-(4-{[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metil}-10-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-{[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil}-10-{[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-[(2*R*)-2-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]metil]morfolin-4-il]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(3-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(3-{[(2*S*)-1,4-dioxan-2-

il]metoxi}fenil]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[4-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil]pirimidin-2-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{4-[(1,4-dioxan-2-il)metansulfonil]piperazin-1-il}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-il)-10-{[2-(2-metoxifenil]pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-{[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-[(2-{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il]metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-(1,4-dioxepan-6-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{6-(4-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-[(2-{{(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil}pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-{{2-[(1*R*,4*s*)-4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohexil}pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-{{2-[(4*S*)-4-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-{{2-[(4*S*)-4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-[6-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino}piridin-3-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-{{2-[(1*S*,4*r*)-4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohexil}pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-{{2-[(4*R*)-4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-[(1*S*,4*s*)-4-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil]-4-fluorociclohexil}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-

trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-

16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

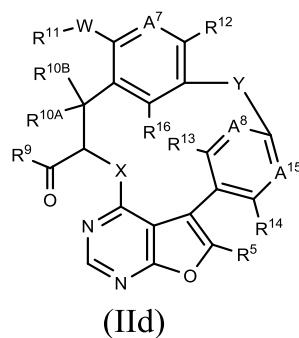
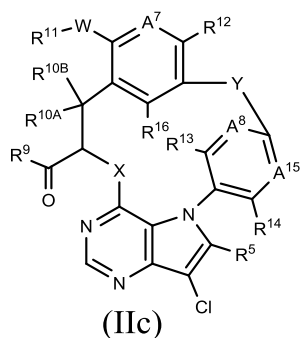
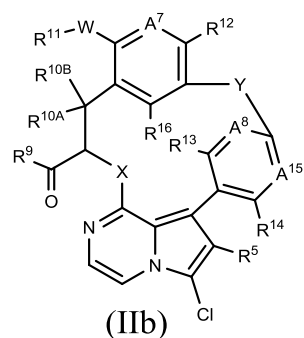
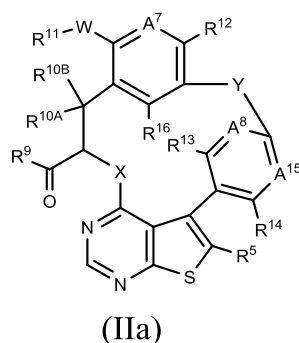
ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico;

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{3-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

*Fórmula (II)*

**[0083]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc), (IId), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,

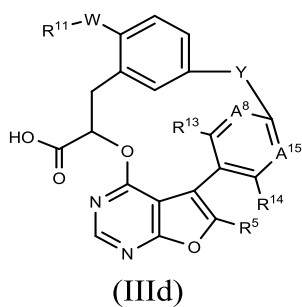
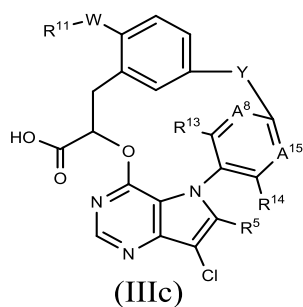
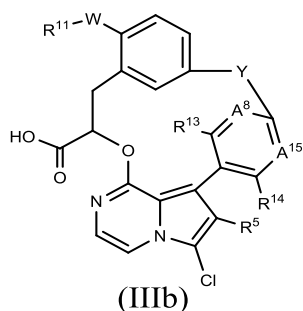
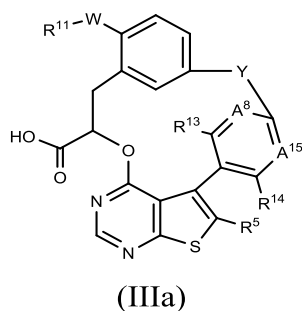


en donde A<sup>7</sup>, A<sup>8</sup>, A<sup>15</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>16</sup>, W, X e Y son como se describen en las formas de realización de la Fórmula (I) en la presente.

**[0084]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (IIa), (IIb), (IIc) y (IIId) incluyen, entre otros, los Ejemplos 1-53; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

*Fórmula (III)*

**[0085]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,

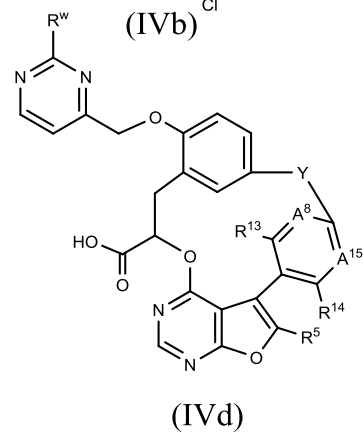
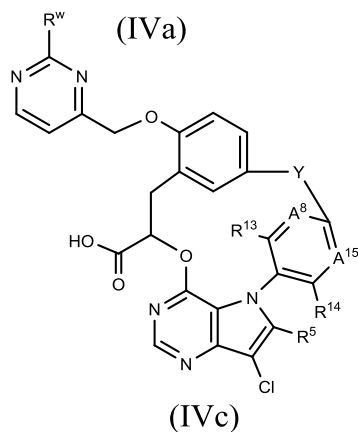
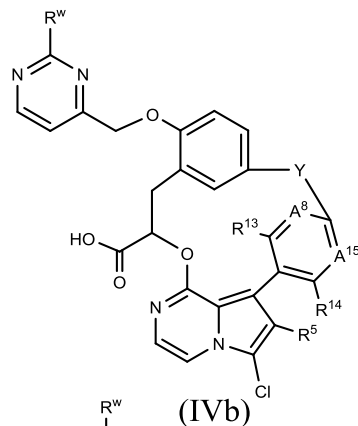
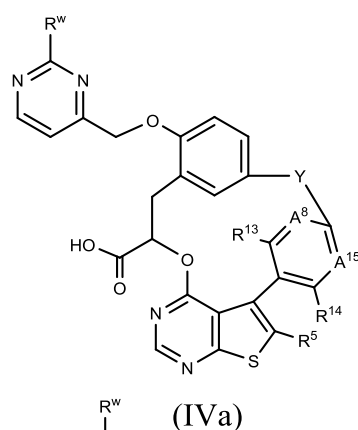


en donde A<sup>8</sup>, A<sup>15</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, W e Y son como se describen en las formas de realización de la Fórmula (I) en la presente.

**[0086]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula IIIa), (IIIb), (IIIc) y (IIId) incluyen, entre otros, los Ejemplos 1-53; y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

*Fórmula (IV)*

**[0087]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,



en donde  $A^8$ ,  $A^{15}$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^w$  e  $Y$  son como se describen en las formas de realización de la Fórmula (I) en la presente.

**[0088]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), en donde  $R^w$  es tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo o fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ .

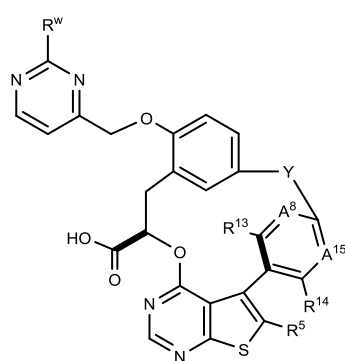
**[0089]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), en donde  $R^w$  es fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ .

**[0090]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc) y (IVd), en donde  $R^w$  es fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ ; y  $R^5$  es 4-fluorofenilo o ciclopropilo.

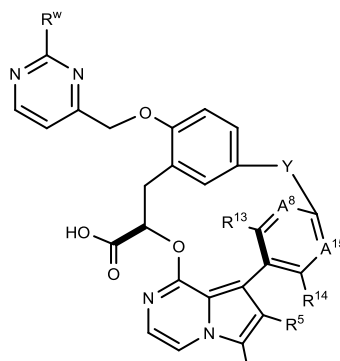
**[0091]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (IVa), (IVb), (IVc), (IVd) incluyen, entre otros, los Ejemplos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

*Fórmula (V)*

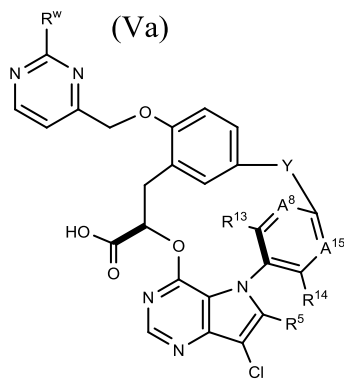
**[0092]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos,



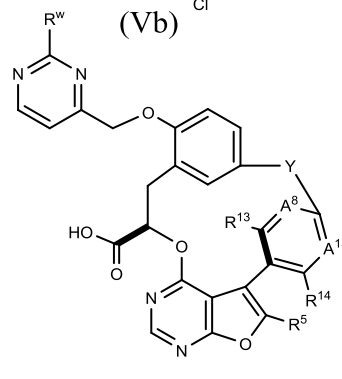
(Va)



(Vb)



(Vc)



(Vd)

en donde  $A^8$ ,  $A^{15}$ ,  $R^5$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^w$  e  $Y$  son como se describen en las formas de realización de la Fórmula (I) en la presente.

**[0093]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (Va), (Vb), (Vc) y (Vd), en donde  $R^w$  es tetrahydrofurano, tetrahidropirano o fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ .

**[0094]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (Va), (Vb), (Vc) y (Vd), en donde  $R^w$  es fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ .

**[0095]** Una forma de realización se refiere a compuestos de la Fórmula (Va), (Vb), (Vc) y (Vd), en donde  $R^w$  es fenilo, sustituido con un  $-L^2-(C_1-C_6 \text{ alquilenil})_s-G^5$ ; y  $R^5$  es 4-fluorofenilo o ciclopropilo.

**[0096]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (Va), (Vb), (Vc), (Vd), incluyen, entre otros, el Ejemplo 4, y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de estos.

**[0097]** Los nombres de los compuestos se asignan mediante el algoritmo de denominación Name 2016.1.1 (versión de archivo N30E41, Build 86668) o Name 2017.2.1 (versión de archivo N40E41, Build 96719) de Advanced Chemical Development o Struct = Name como parte de CHEMDRAW® ULTRA v. 12.0.2.1076 o Versión profesional 15.0.0.106.

**[0098]** Los compuestos de la divulgación pueden existir como atropisómeros, como

resultado de la rotación impedida sobre un enlace simple, cuando las diferencias de energía debido a la tensión estérica u otros contribuyentes crean una barrera a la rotación que es lo suficientemente alta como para permitir el aislamiento de los conformadores individuales. Ver, por ejemplo, Bringmann, G. *et al.*, *Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds*. *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2005, 44: 5384-5428. En algunos casos, la barrera de rotación es lo suficientemente alta como para que los diferentes atropisómeros puedan separarse y aislarse, tal como mediante cromatografía en una fase estacionaria quiral. Debe entenderse que la estereoquímica de los atropisómeros se incluye en los nombres de los compuestos solamente cuando los compuestos se analizan como puros (al menos 95 %) o son predominantemente (al menos 80 %) un isómero. Cuando no hay una estereoquímica de atropisómeros notada para un compuesto, entonces debe entenderse que la estereoquímica es indeterminada o se determinó que era una mezcla casi igual de atropisómeros. Además, cuando haya una discrepancia entre el nombre del compuesto y la estructura que se encuentra en la Tabla 1, prevalecerá la estructura representada en la Tabla 1.

**[0099]** Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como estereoisómeros en donde están presentes centros asimétricos o quirales. Estos estereoisómeros son “R” o “S” en función de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Los términos “R” y “S” utilizados en la presente son configuraciones tal como se definen en las Recomendaciones de IUPAC 1974 para la Sección E, *Fundamental Stereochemistry*, *Pure Appl. Chem.*, 1976, 45: 13-30. La presente divulgación contempla diversos estereoisómeros y mezclas de estos, los cuales están específicamente incluidos dentro del alcance de esta divulgación. Los estereoisómeros incluyen enantiómeros y diastereómeros, y mezclas de enantiómeros o diastereómeros. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de manera sintética a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio que contienen centros asimétricos o quirales o mediante la preparación de mezclas racémicas seguido de métodos de resolución conocidos por las personas del oficio de nivel medio. Estos métodos de resolución se ejemplifican mediante (1) unión de una mezcla de enantiómeros a un auxiliar quiral, separación de la mezcla resultante de diastereómeros mediante precipitación o cromatografía y liberación opcional del producto ópticamente puro del auxiliar, como se describe en Furniss, Hannaford, Smith y Tatchell, “*Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*”, quinta edición (1989), Longman Scientific & Technical, Essex CM20 2JE, Inglaterra, o (2) separación directa de la mezcla de enantiómeros ópticos en columnas

cromatográficas quirales o (3) métodos de recristalización fraccionada. Debe entenderse que un asterisco (\*) en un estereocentro particular en una estructura de un compuesto quiral, indica una asignación arbitraria de configuración estereoquímica en ese estereocentro. Además, un asterisco (\*) que sigue a un descriptor estereoquímico en el nombre de dicho compuesto designa una asignación arbitraria de configuración estereoquímica en ese estereocentro.

**[00100]** Los compuestos de la presente divulgación pueden existir como isómeros *cis* o *trans*, en donde los sustituyentes en un anillo pueden unirse de manera tal que estén en el mismo lado del anillo (*cis*) entre sí, o en lados opuestos del anillo entre sí (*trans*). Por ejemplo, el ciclobutano puede estar presente en la configuración *cis* o *trans*, y puede estar presente como un isómero único o una mezcla de los isómeros *cis* y *trans*. Los isómeros *cis* o *trans* individuales de los compuestos de la presente divulgación pueden prepararse de manera sintética a partir de materiales de inicio disponibles en el comercio mediante transformaciones orgánicas selectivas, o pueden prepararse en forma isomérica única a través de la purificación de mezclas de los isómeros *cis* y *trans*. Tales métodos los conocen las personas del oficio de nivel medio y pueden incluir la separación de isómeros mediante precipitación o cromatografía.

**[00101]** Debe entenderse que los compuestos de la presente divulgación pueden poseer formas tautoméricas, así como isómeros geométricos, y que estos también constituyen un aspecto de la divulgación.

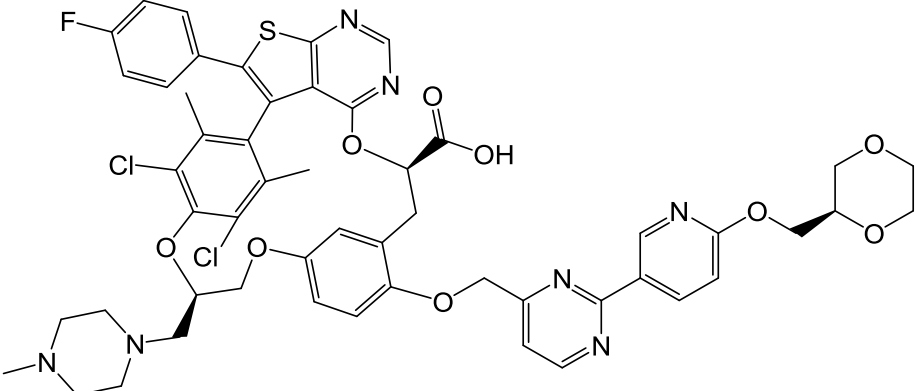
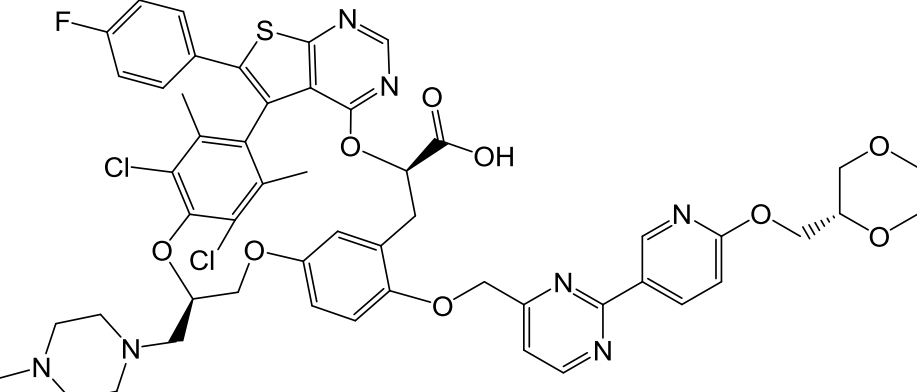
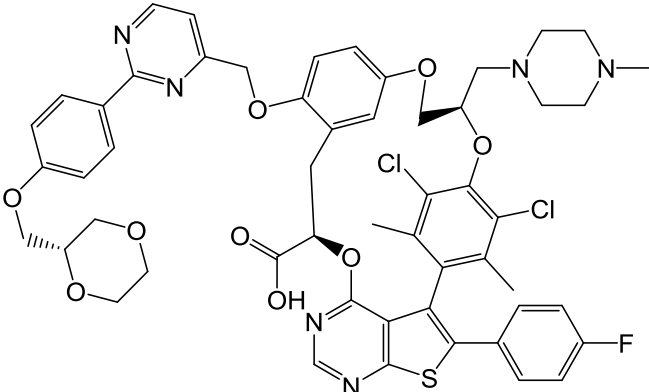
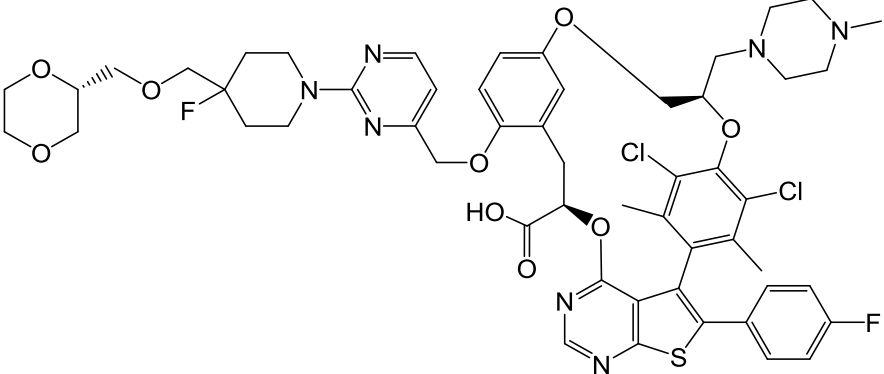
**[00102]** La presente divulgación incluye todos los compuestos de la Fórmula (I) etiquetados isotópicamente aceptables desde el punto de vista farmacéutico, en donde uno o más átomos se reemplazan por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la divulgación incluyen isótopos de hidrógeno, tal como  $^2\text{H}$  y  $^3\text{H}$ , carbono, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{14}\text{C}$ , cloro, tal como  $^{36}\text{Cl}$ , flúor, tal como  $^{18}\text{F}$ , yodo, tal como  $^{123}\text{I}$  y  $^{125}\text{I}$ , nitrógeno, tal como  $^{13}\text{N}$  y  $^{15}\text{N}$ , oxígeno, tal como  $^{15}\text{O}$ ,  $^{17}\text{O}$  y  $^{18}\text{O}$ , fósforo, tal como  $^{32}\text{P}$ , y azufre, tal como  $^{35}\text{S}$ . Ciertos compuestos de la Fórmula (I) etiquetados isotópicamente, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o tejidos de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir,  $^3\text{H}$ , y carbono-14, es decir,  $^{14}\text{C}$ , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios de detección listos. La sustitución con isótopos más pesados, tal como el deuterio, es decir,  $^2\text{H}$ , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado

de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, una semivida *in vivo* aumentada o requisitos de dosificación reducidos y, por lo tanto, puede preferirse en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tal como  $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ,  $^{15}\text{O}$  y  $^{13}\text{N}$ , puede ser útil en estudios de topografía por emisión de positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Por lo general, los compuestos etiquetados isotópicamente de la Fórmula (I) se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por las personas del oficio de nivel medio o mediante procesos análogos a los que se describen en los Ejemplos que acompañan mediante un reactivo adecuado etiquetado isotópicamente en lugar de un reactivo no etiquetado previamente empleado.

**[00103]** Por lo tanto, los dibujos de fórmulas dentro de esta memoria descriptiva pueden representar solamente una de las posibles formas tautoméricas, geométricas o estereoisoméricas. Debe entenderse que la presente divulgación abarca cualquier forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica, y mezclas de estas, y no debe limitarse simplemente a una forma tautomérica, geométrica o estereoisomérica utilizada en los dibujos de fórmulas.

**[00104]** Los compuestos de ejemplo de la Fórmula (I) incluyen, entre otros, los compuestos que se muestran en la Tabla 1 más adelante. Debe entenderse que cuando existe una discrepancia entre el nombre del compuesto que se encuentra en la presente y la estructura que se encuentra en la Tabla 1, prevalecerá la estructura en la Tabla 1. Además, debe entenderse que un asterisco (\*), en un estereocentro particular en una estructura, indica una asignación arbitraria de configuración estereoquímica en ese estereocentro.



|   |                                                                                      |
|---|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 5 |    |
| 6 |   |
| 7 |  |
| 8 |  |



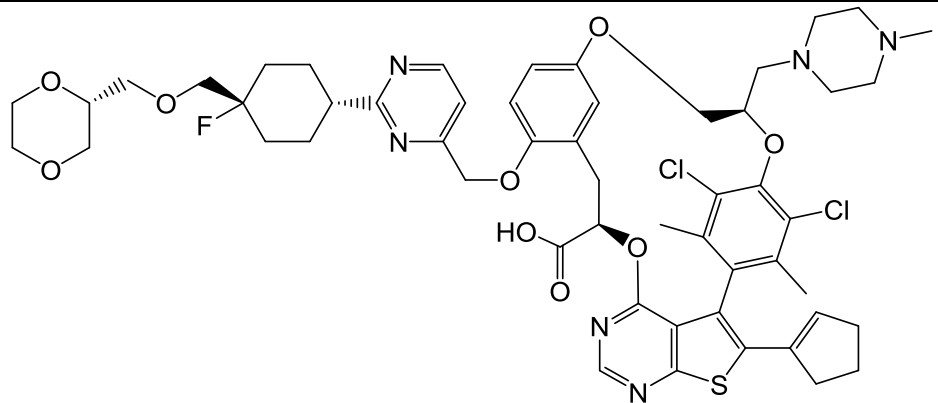
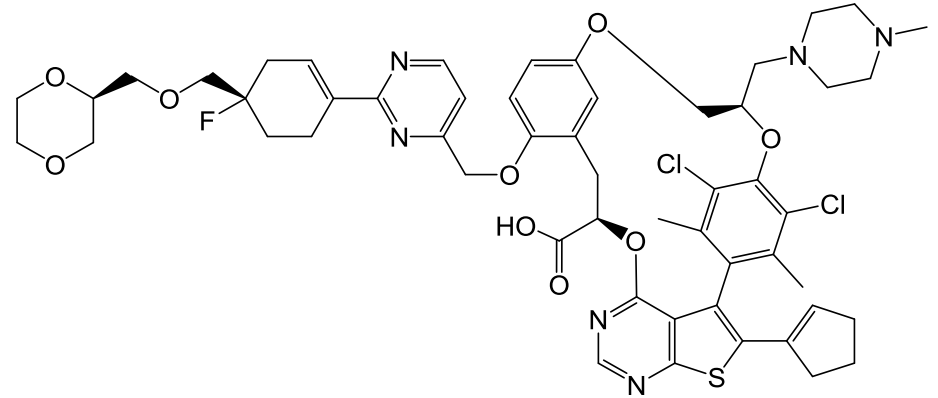
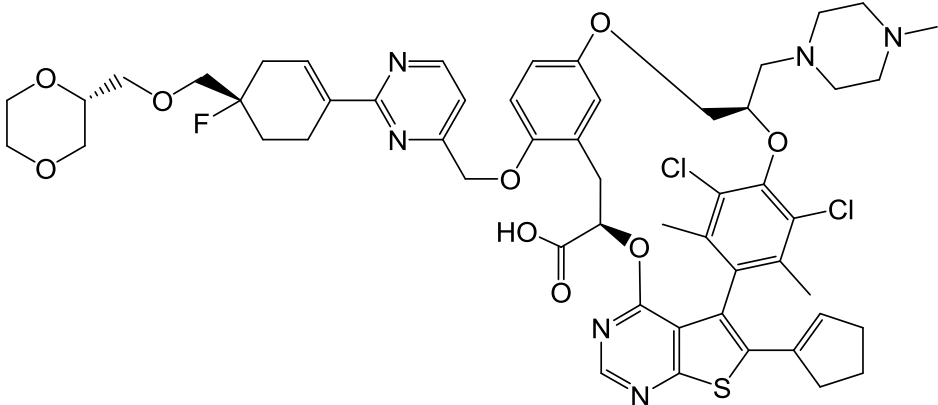
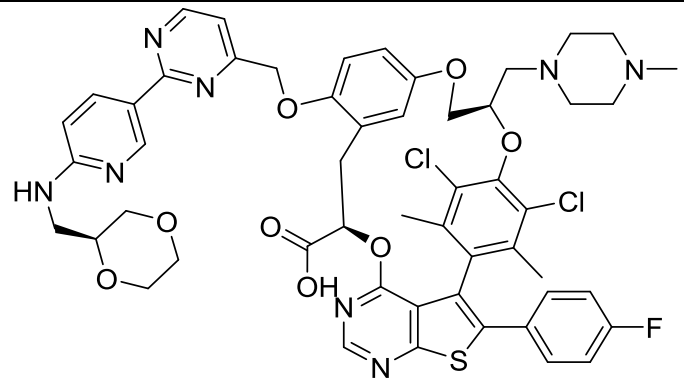


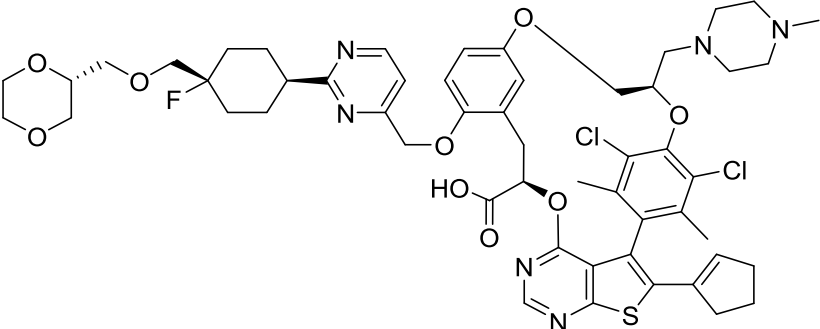
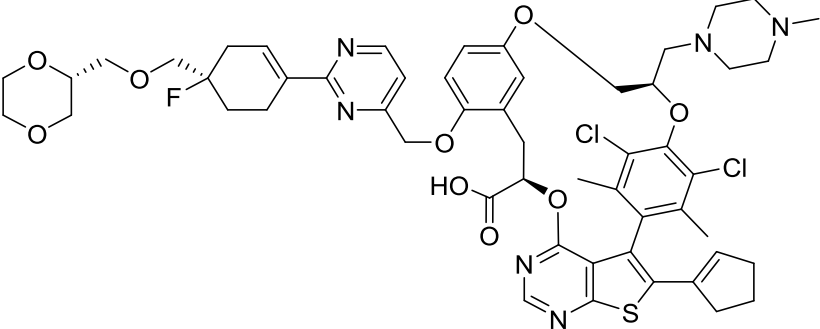
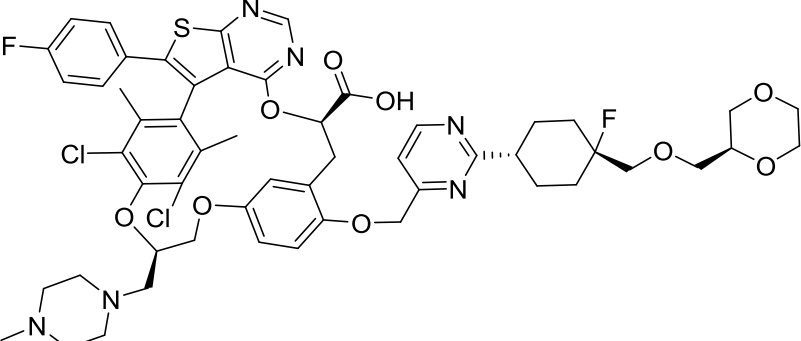
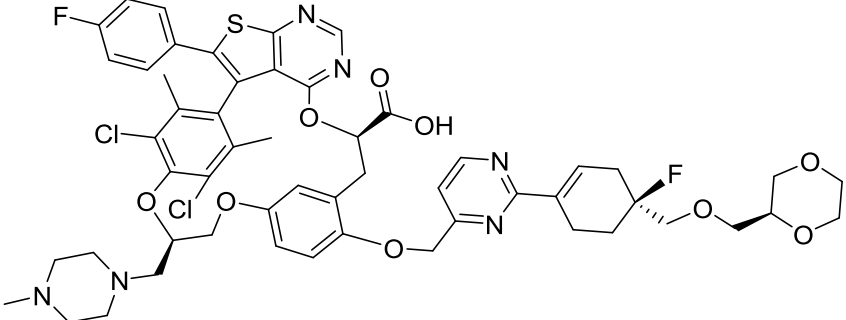
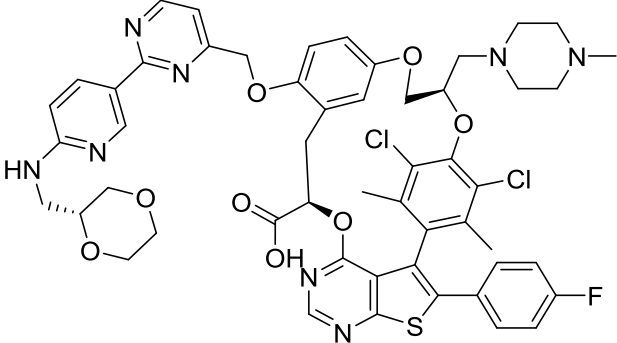


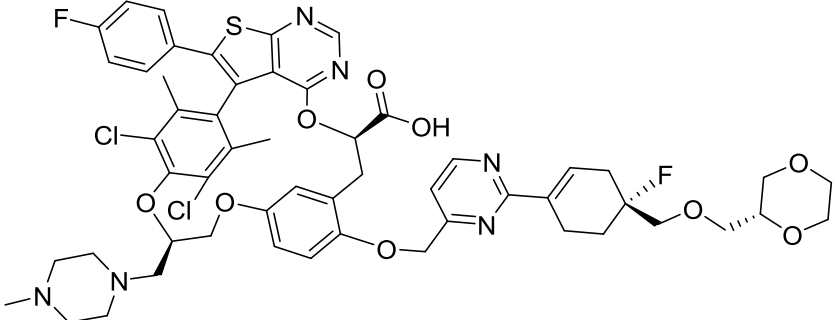
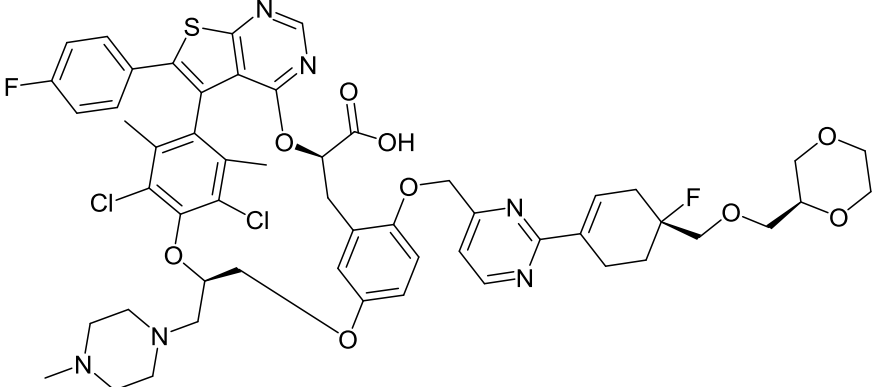
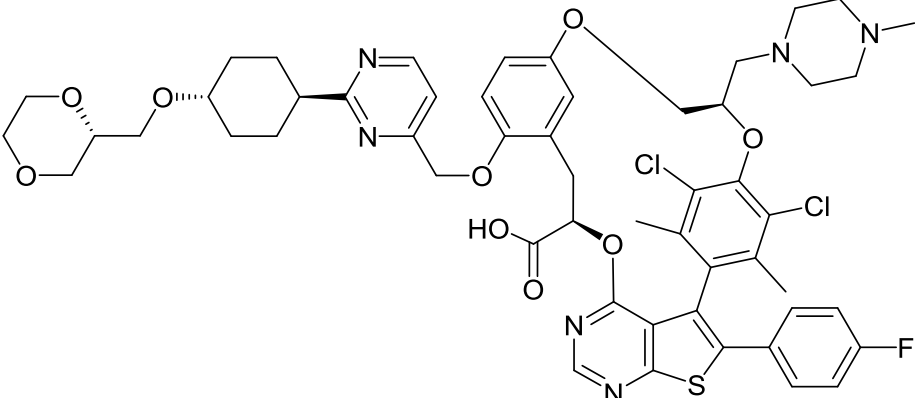
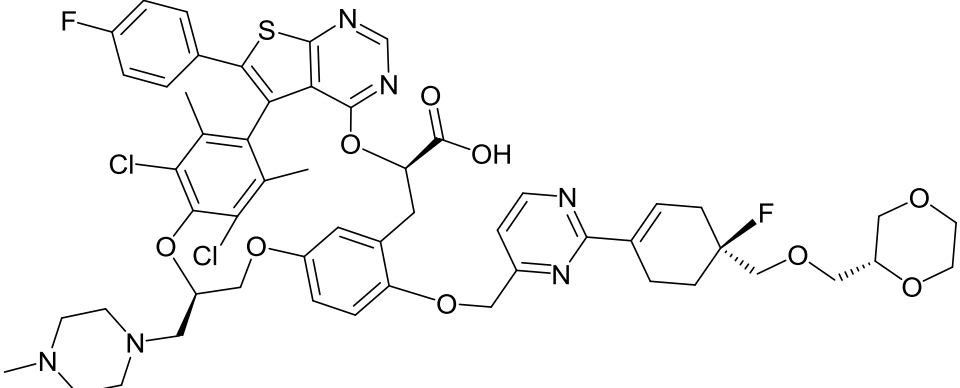
|    |  |
|----|--|
| 21 |  |
| 22 |  |
| 23 |  |
| 24 |  |

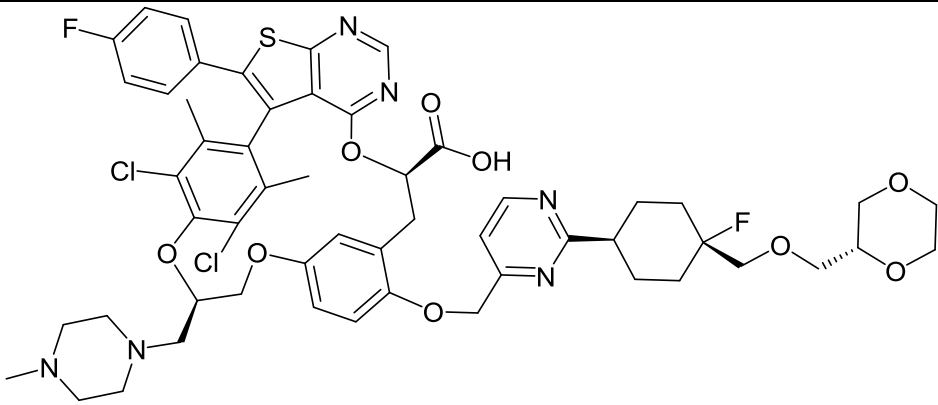
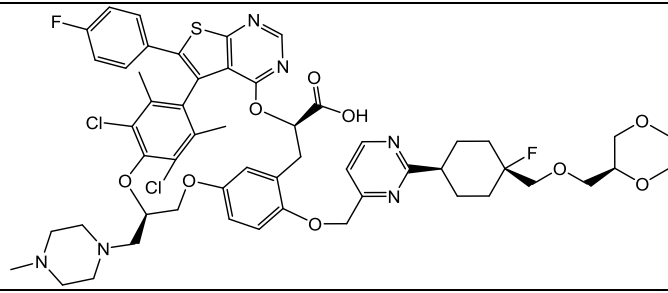
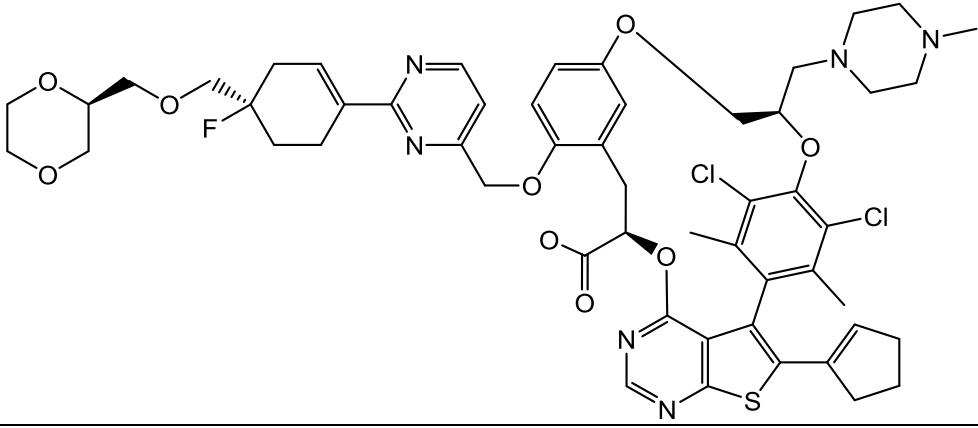
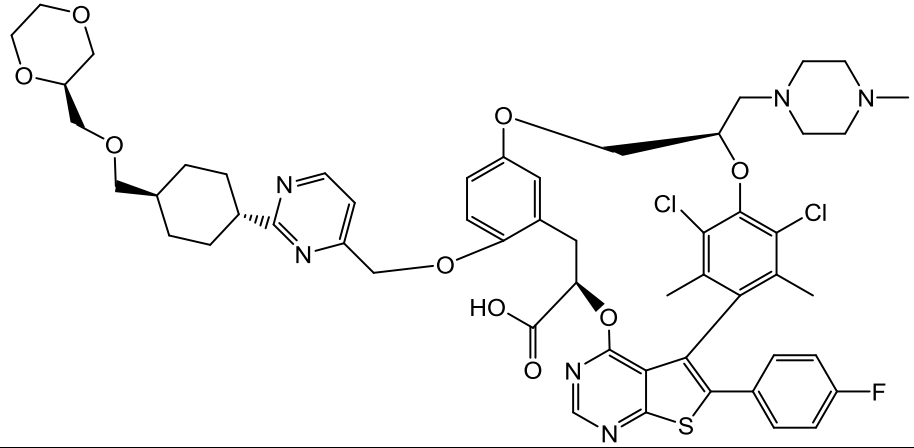


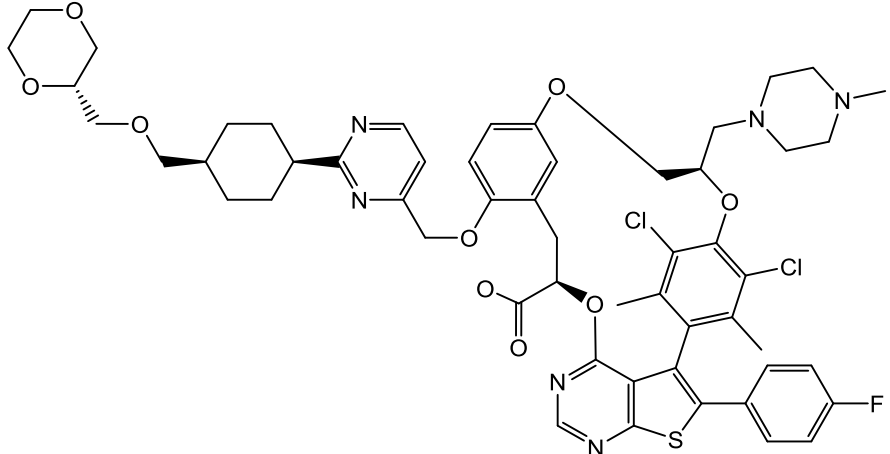
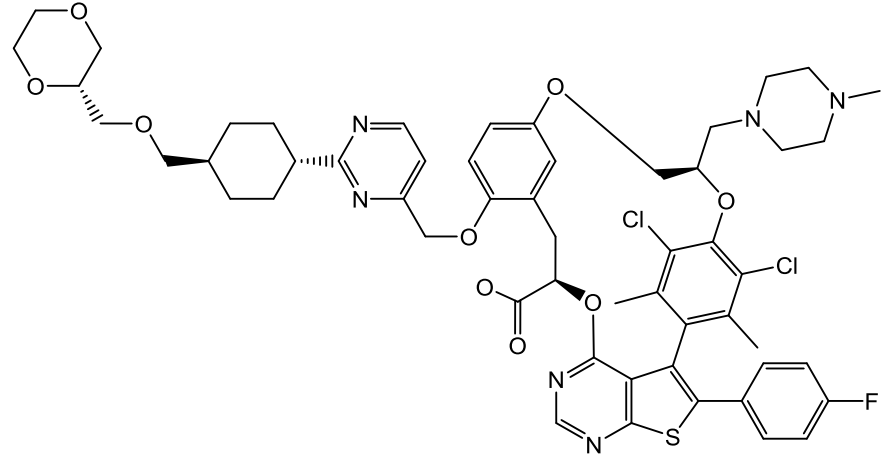
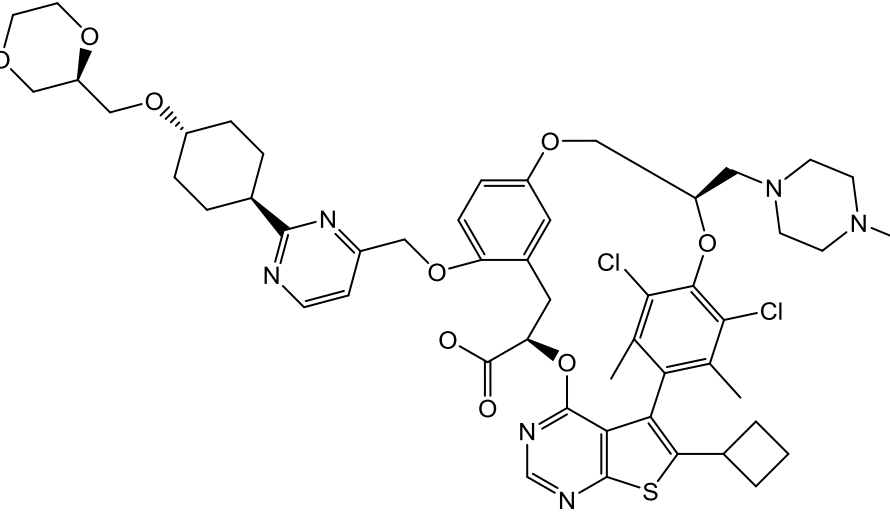


|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 33 |    |
| 34 |   |
| 35 |  |
| 36 |  |

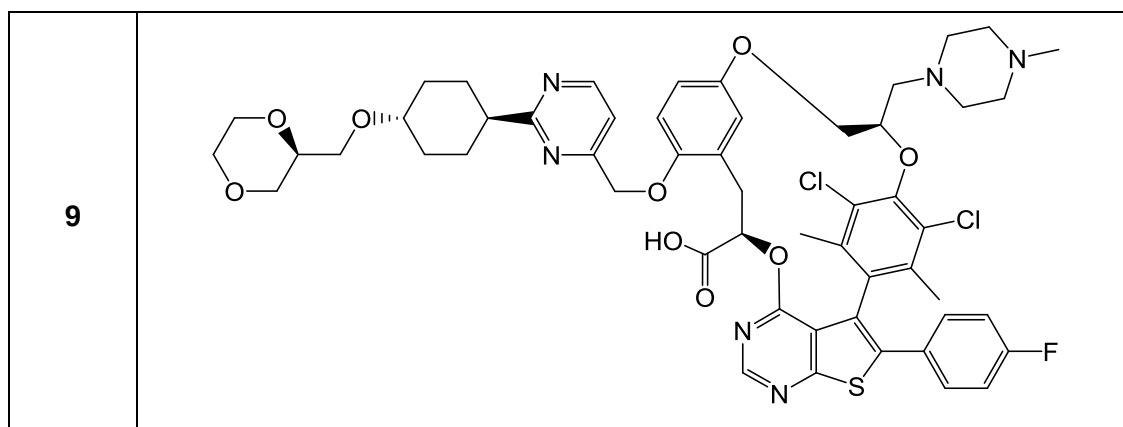
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 37 |    |
| 38 |    |
| 39 |   |
| 40 |  |
| 41 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 42 |    |
| 43 |   |
| 44 |  |
| 45 |  |

|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 46 |    |
| 47 |    |
| 48 |   |
| 49 |  |

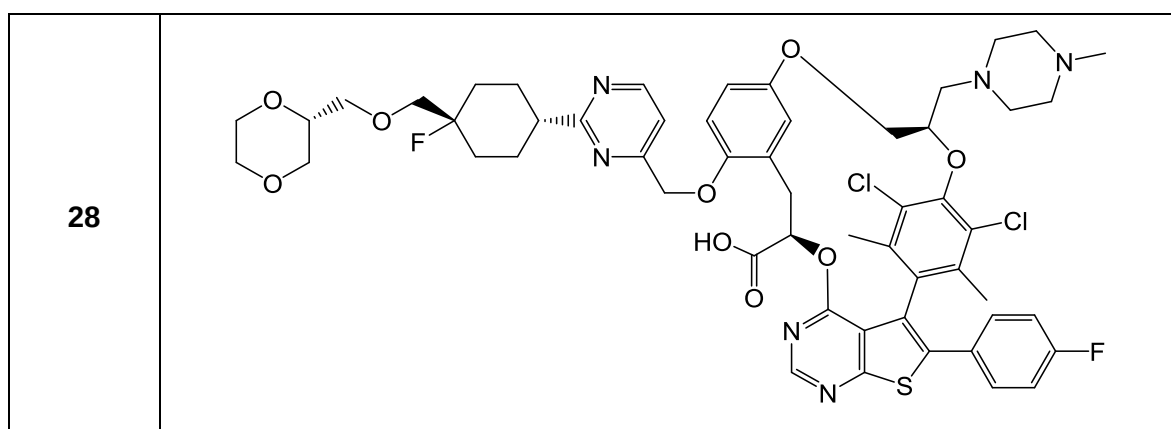
|    |                                                                                      |
|----|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 50 |    |
| 51 |   |
| 52 |  |





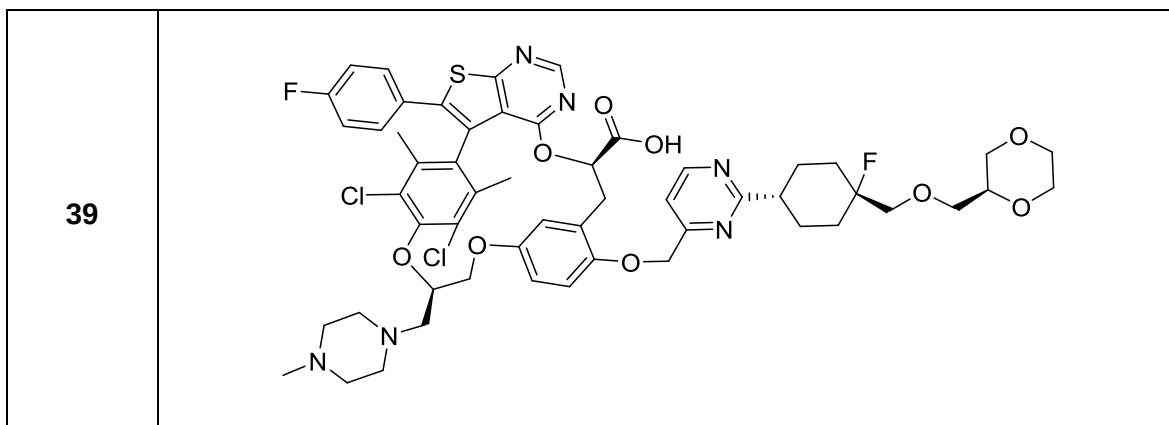
Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il}metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00107]** Una forma de realización se refiere al Ejemplo 28 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



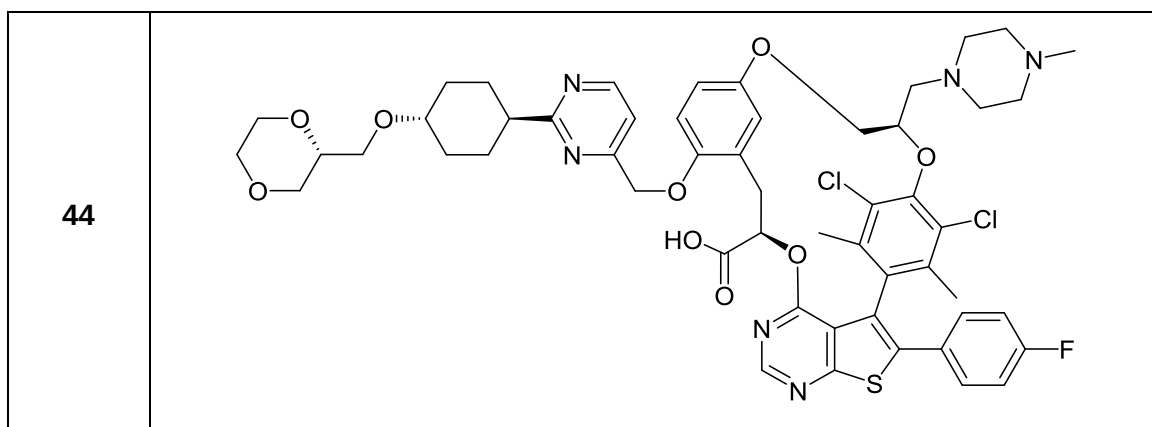
Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il}metoxi}metil]-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00108]** Una forma de realización se refiere al Ejemplo 39 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



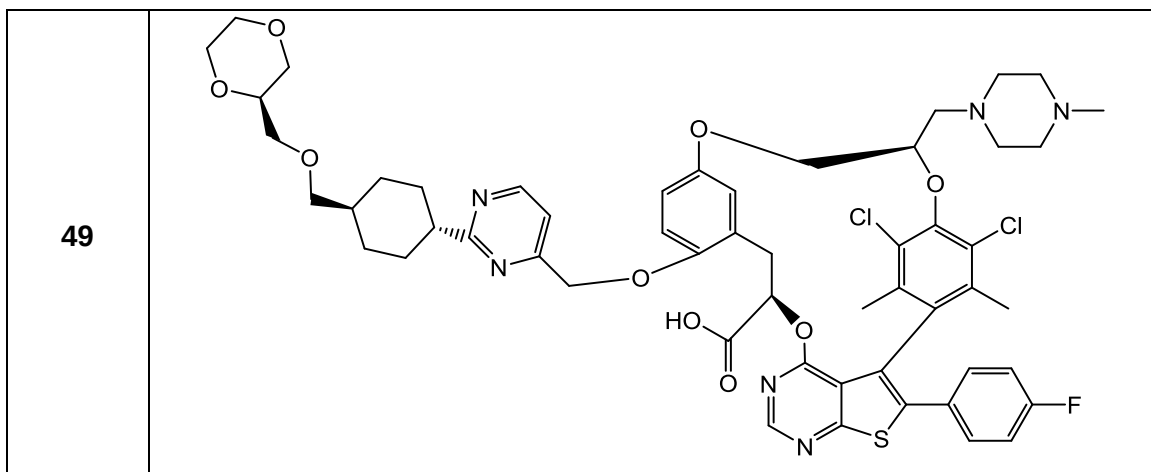
Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00109]** Una forma de realización se refiere al Ejemplo 44 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



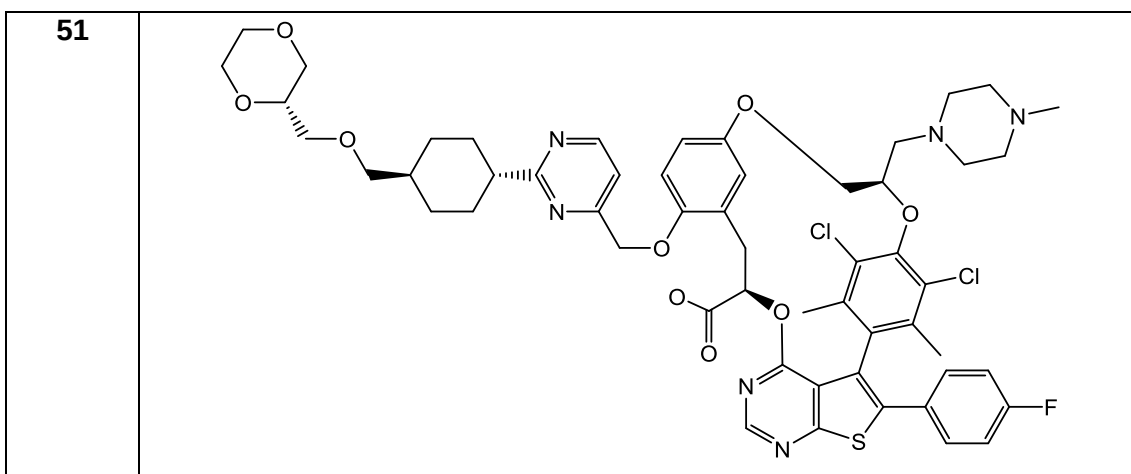
Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00110]** Una forma de realización se refiere al Ejemplo 49 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00111]** Una forma de realización se refiere al Ejemplo 51 y sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este:



Es decir, en formas de realización, el compuesto de la Fórmula (I) es ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico, o sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico de este.

**[00112]** Los compuestos de la Fórmula (I) pueden usarse en forma de sales

aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La frase “sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico” significa aquellas sales que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuadas para usar en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica indebidas y similares, y son proporcionales a una relación razonable entre beneficio y riesgo.

**[00113]** Se han descrito sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico en S. M. Berge *et al.* J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1-19.

**[00114]** Los compuestos de la Fórmula (I) pueden contener una funcionalidad básica o ácida, o ambas, y pueden convertirse en una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico, cuando se desee, mediante un ácido o base adecuado. Las sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de la presente divulgación.

**[00115]** Los ejemplos de sales de adición de ácido incluyen, entre otros, acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencensulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, clorhidrato, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isotionato), lactato, malato, maleato, metansulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmitoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, fosfato, glutamato, bicarbonato, p-toluenosulfonato y undecanoato. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición de ácido aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido fumárico, ácido maleico, ácido 4-metilbencensulfónico, ácido succínico y ácido cítrico.

**[00116]** Las sales de adición básicas pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos de esta divulgación al hacer reaccionar una porción que contiene ácido carboxílico con una base adecuada tal como, entre otras, el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico aceptable desde el punto de vista farmacéutico o con amoníaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico incluyen, entre otras, cationes basados en metales alcalinos o metales alcalinotérreos tales como, entre otros, sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares, y cationes de amonio cuaternario y amina no tóxicos que incluyen amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina y similares. Otros ejemplos de aminas orgánicas útiles para la

formación de sales de adición de bases incluyen etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina y similares.

### Síntesis

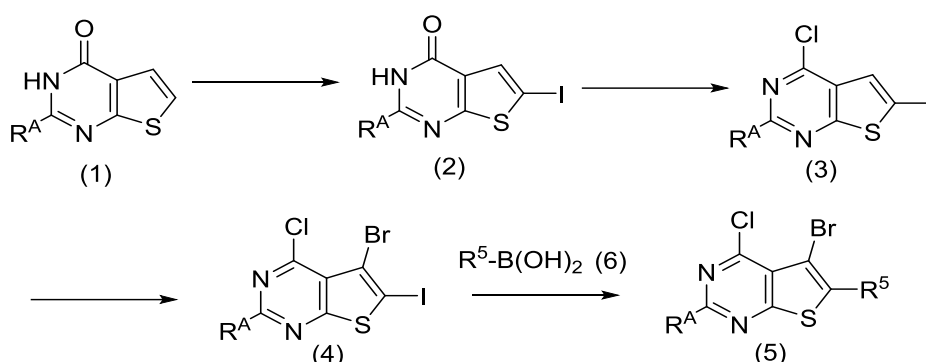
**[00117]** Los compuestos descritos en la presente, incluidos los compuestos de la Fórmula general (I) y los ejemplos específicos, pueden prepararse, por ejemplo, a través de las rutas de reacción representadas en los Esquemas 1-9. Las variables A<sup>2</sup>, A<sup>3</sup>, A<sup>4</sup>, A<sup>6</sup>, A<sup>7</sup>, A<sup>8</sup>, A<sup>15</sup>, R<sup>A</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10A</sup>, R<sup>10B</sup>, R<sup>11</sup>, R<sup>12</sup>, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, W, X e Y utilizadas en los siguientes esquemas tienen los significados establecidos en las secciones Breve descripción de la invención y Descripción detallada de la invención a menos que se indique lo contrario.

**[00118]** Las abreviaturas que pueden usarse en las descripciones de los esquemas y los ejemplos específicos tienen los significados que se enumeran en la tabla a continuación.

| Abreviatura  | Definición                                                                                                 |
|--------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| μL           | microlitro                                                                                                 |
| Boc          | <i>ter</i> -butoxicarbonilo                                                                                |
| br s         | singulete amplio                                                                                           |
| d            | duplete                                                                                                    |
| DCI          | ionización química por desorción                                                                           |
| DCM          | diclorometano                                                                                              |
| dd           | doble duplete                                                                                              |
| DIEA         | <i>N,N</i> -diisopropiletilamina                                                                           |
| DMAP         | dimetilaminopiridina                                                                                       |
| DMF          | <i>N,N</i> -dimetilformamida                                                                               |
| DMSO         | dimetilsulfóxido                                                                                           |
| eq o equiv   | equivalentes                                                                                               |
| ESI          | ionización por electropulverización                                                                        |
| Et           | etilo                                                                                                      |
| g            | gramo                                                                                                      |
| h            | horas                                                                                                      |
| HATU         | 1-[bis(dimetilamino)metilen]-1 <i>H</i> -1,2,3-triazolo[4,5- <i>b</i> ]piridinio 3-óxido hexafluorofosfato |
| HOBt         | hidrato de 1-hidroxibenzotriazol                                                                           |
| HPLC         | cromatografía de líquidos de alta resolución o cromatografía de líquidos de alta presión                   |
| kg           | kilogramo                                                                                                  |
| LC/MS o LCMS | cromatografía de líquidos-espectrometría de masas                                                          |
| m            | multiplete                                                                                                 |
| Me           | metilo                                                                                                     |
| MeOH         | metanol                                                                                                    |
| mg           | miligramo                                                                                                  |
| min          | minuto                                                                                                     |
| ml           | mililitro                                                                                                  |
| mmol         | milimoles                                                                                                  |

| Abreviatura            | Definición                                          |
|------------------------|-----------------------------------------------------|
| MPLC                   | cromatografía de líquidos de media presión          |
| MS                     | espectro de masas                                   |
| NMP                    | <i>N</i> -metilpirrolidona                          |
| NMR                    | resonancia magnética nuclear                        |
| Ph                     | fenilo                                              |
| ppm                    | partes por millón                                   |
| psi                    | libras por pulgada cuadrada                         |
| s                      | singulete                                           |
| SFC                    | cromatografía de fluidos supercríticos              |
| tBuOH o <i>t</i> -BuOH | <i>ter</i> -butanol                                 |
| TFA                    | ácido trifluoroacético                              |
| THF                    | tetrahidrofurano                                    |
| TLC                    | cromatografía de capa fina                          |
| XPhos                  | 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo |

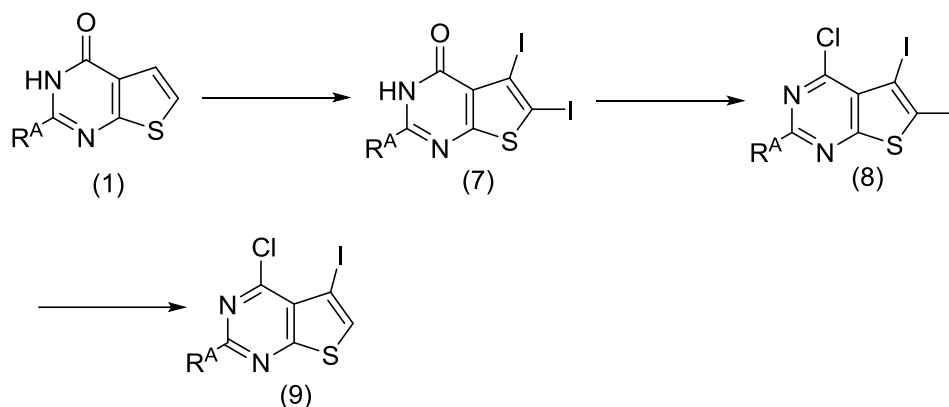
Esquema 1



**[00119]** La síntesis de intermediarios de tienopirimidina de la Fórmula (5) se describe en el Esquema 1. Tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (1), en donde  $R^A$  es como se describe en la presente, pueden tratarse con ácido periódico y yodo para proporcionar 6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (2). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 °C a 70 °C, en un sistema de solventes, tal como, entre otros, ácido acético, ácido sulfúrico y agua. 4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (3) se pueden preparar al tratar 6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (2) con oxiclورو de fósforo. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilánilina a una temperatura elevada. 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (4) se pueden preparar al tratar 4-cloro-6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (3) con *N*-bromosuccinimida en presencia de un complejo de ácido tetrafluorobórico-dimetiléter. La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente tal como, entre otros, acetonitrilo. Los compuestos de la Fórmula (5) se pueden preparar al hacer reaccionar 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3-

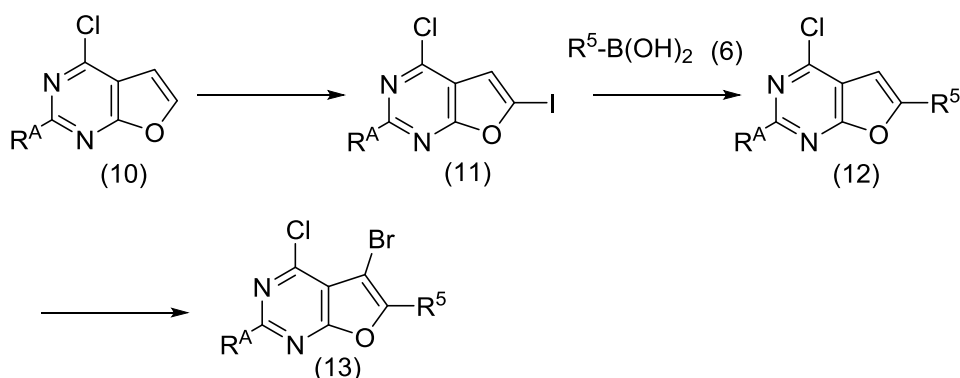
*d*]pirimidinas de la Fórmula (4) con un ácido borónico (o el éster de boronato equivalente) de la Fórmula (6), en donde R<sup>5</sup> es G<sup>3</sup> como se describe en la presente, en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente, conocidas por las personas del oficio de nivel medio, o ampliamente disponibles en la literatura.

Esquema 2



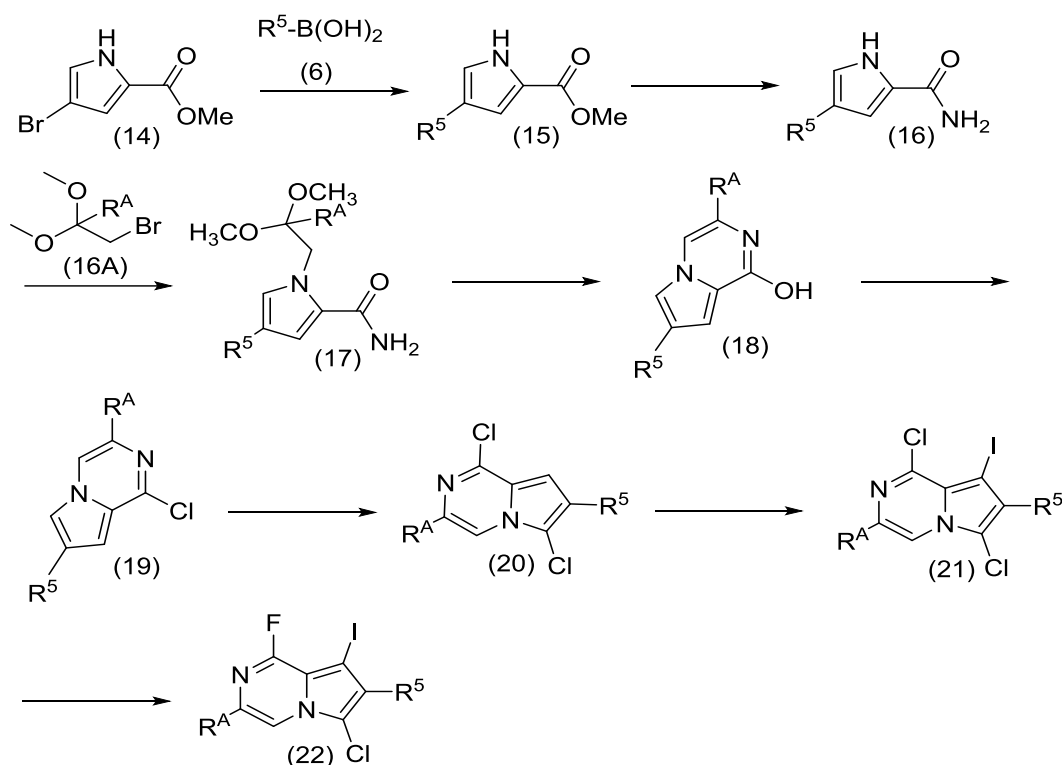
**[00120]** La síntesis de intermediarios de tienopirimidina de la Fórmula (9) se describe en el Esquema 2. Tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (1), en donde R<sup>A</sup> es como se describe en la presente, pueden tratarse con ácido periódico y yodo para proporcionar 5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (7). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 °C a 100 °C, en un sistema de solventes tal como, entre otros, ácido acético, ácido sulfúrico y agua. 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (8) se pueden preparar al tratar 5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-onas de la Fórmula (7) con oxiclورو de fósforo. La reacción se lleva a cabo típicamente en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilanilina a una temperatura elevada. 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (8) pueden tratarse con cloruro de *ter*-butilmagnesio para proporcionar los compuestos de la Fórmula (9). La reacción se realiza típicamente a temperatura baja en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano.

Esquema 3



[00121] El Esquema 3 describe la síntesis de intermediarios de furanopirimidina de la Fórmula (13). 4-clorofuro[2,3-*d*]pirimidinas (10), en donde R<sup>A</sup> es como se describe en la presente, pueden tratarse con diisopropilamida de litio seguido de yodo, en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano, para proporcionar 4-cloro-6-yodofuro[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (11). La reacción se realiza típicamente al incubar primero un compuesto de la Fórmula (10) con diisopropilamida de litio a una temperatura baja, tal como -78 °C, seguido de la adición de yodo y posterior calentamiento a temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (12) se pueden preparar al hacer reaccionar 4-cloro-6-yodofuro[2,3-*d*]pirimidinas de la Fórmula (11) con un ácido borónico (o el éster de boronato equivalente) de la Fórmula (6) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente, conocidas por las personas del oficio de nivel medio, o ampliamente disponibles en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (12) se pueden tratar con *N*-bromosuccinimida para proporcionar los compuestos de la Fórmula (13). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente, tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida.

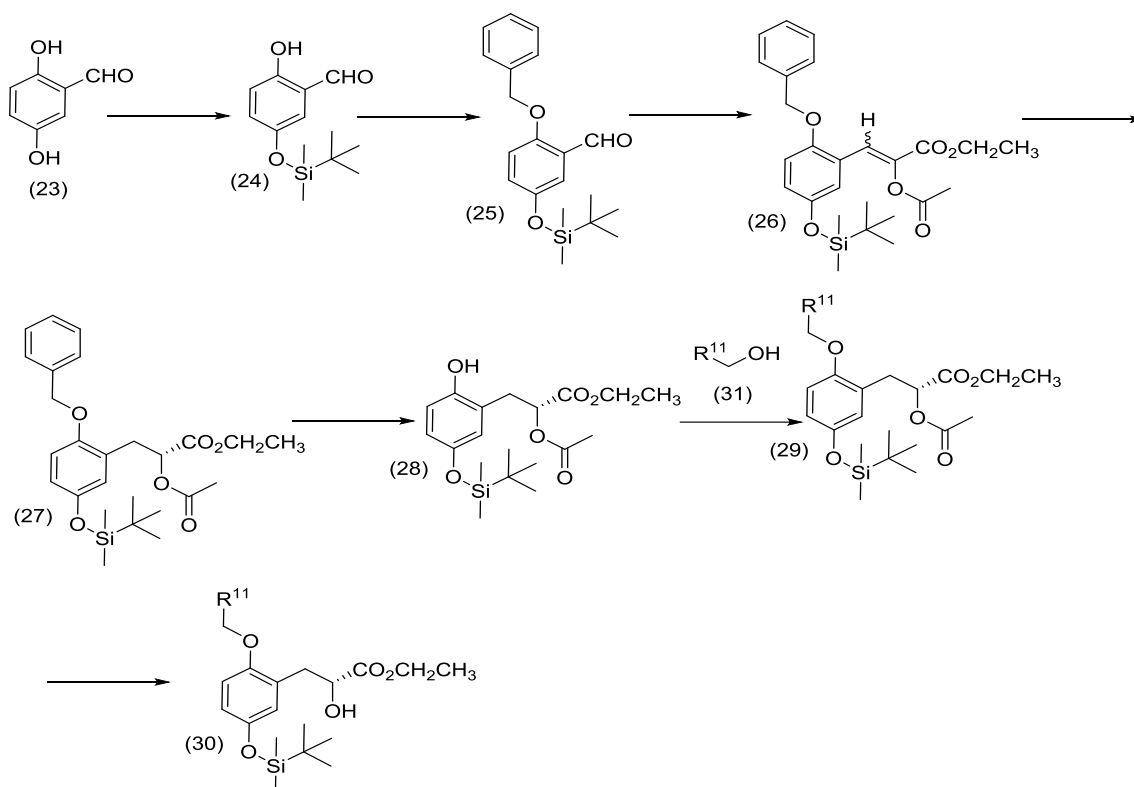
Esquema 4



[00122] El Esquema 4 describe la síntesis de intermediarios de pirrolopirazina de la Fórmula (22), en donde R<sup>A</sup> y R<sup>5</sup> son como se describen en la presente. Los compuestos de la Fórmula (15) se pueden preparar al hacer reaccionar metil 4-bromo-

1*H*-pirrol-2-carboxilato (14) con un ácido borónico (o el éster de boronato equivalente) de la Fórmula (6) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente, conocidas por las personas del oficio de nivel medio, o ampliamente disponibles en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (15) se pueden calentar en presencia de una solución acuosa de hidróxido de amonio para proporcionar los compuestos de la Fórmula (16). Los compuestos de la Fórmula (17) se pueden preparar al tratar pirroles de la Fórmula (16) con 2-bromo-1,1-dimetoxietano en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de cesio. La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida a temperaturas elevadas que varían de 80 °C a 90 °C. Los compuestos de la Fórmula (17) pueden tratarse con cloruro de hidrógeno en un solvente tal como, entre otros, diclorometano para proporcionar los compuestos de la Fórmula (18). Los compuestos de la Fórmula (19) se pueden preparar al hacer reaccionar intermediarios (18) con oxiclورو de fósforo en presencia de una base tal como, entre otras, *N,N*-diisopropiletilamina. La reacción se realiza típicamente a temperaturas elevadas, tales como en un intervalo de 100 °C a 115 °C. Los compuestos de la Fórmula (19) pueden tratarse con *N*-clorosuccinimida en un sistema de solventes tal como, entre otros, tetrahidrofurano para proporcionar los compuestos de la Fórmula (20). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada. Los compuestos de la Fórmula (21) se pueden preparar al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (20) con *N*-yodosuccinimida a una temperatura elevada en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida. Los compuestos de la Fórmula (21) pueden tratarse con fluoruro de tetrametilamonio para proporcionar los compuestos de la Fórmula (22). La reacción se realiza típicamente a temperatura ambiente en un solvente, tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida.

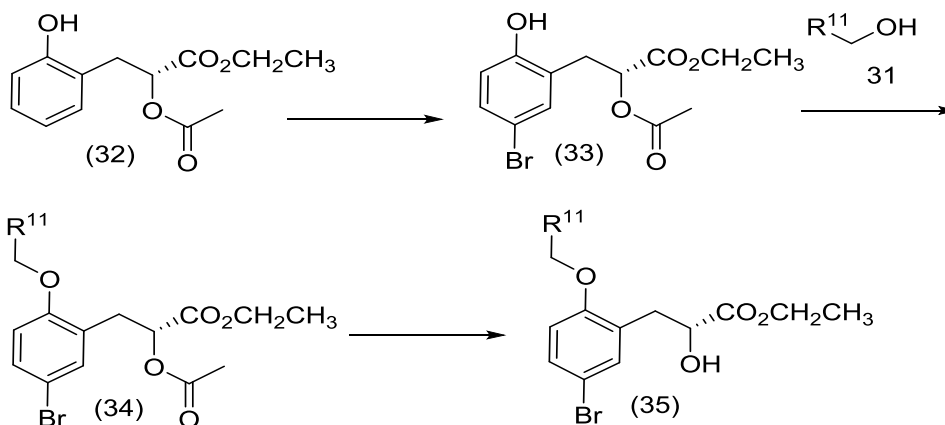
Esquema 5



**[00123]** El Esquema 5 describe la síntesis de intermediarios de propanoato de la Fórmula (30). 2,5-dihidroxibenzaldehído (23) puede tratarse con *ter*-butilclorodimetilsilano para proporcionar un intermediario monosililado (24). La reacción se lleva a cabo típicamente a temperatura ambiente en presencia de una base tal como, entre otras, imidazol en un solvente tal como, entre otros, diclorometano. El intermediario monosililado se puede hacer reaccionar con bromuro de bencilo para proporcionar 2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzaldehído (25). La reacción se realiza típicamente en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de potasio, y en un solvente tal como, entre otros, acetona, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos. La reacción se inicia típicamente a temperatura ambiente seguido de calentamiento a una temperatura elevada. 2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzaldehído (25) puede tratarse con etil 2-acetoxi-2-(dietoxifosforil)acetato para proporcionar (*E*)/(*Z*)-etil 2-acetoxi-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acrilatos (26). La reacción se realiza típicamente en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de cesio en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano, tolueno o mezclas de estos. Se pueden hacer reaccionar (*E*)/(*Z*)-etil 2-acetoxi-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acrilatos (26) con el catalizador (*R,R*)-Rh EtDuPhos (1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]bencen(1,5-

ciclooctadieno)rodio(I)trifluorometansulfonato) en una atmósfera de gas de hidrógeno en un solvente como, entre otros metanol, para proporcionar (*R*)-etil 2-acetoxi-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato (27). La reacción se realiza típicamente a 35 °C a 50 psi de gas de hidrógeno. Se puede proporcionar etil (*R*)-2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)propanoato (28) al hacer reaccionar (*R*)-etil 2-acetoxi-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato (27) en condiciones de hidrogenolisis, tal como en presencia de paladio al 5 % en carbono a 50 psi de gas de hidrógeno en un solvente tal como, entre otros, etanol a una temperatura elevada, tal como, entre otras, 35 °C. Se puede hacer reaccionar etil (*R*)-2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)propanoato (28) con compuestos de la Fórmula (31), en donde R<sup>11</sup> es como se describe en la presente, en las condiciones de Mitsunobu descritas en la presente, conocidas por las personas del oficio de nivel medio, o ampliamente disponibles en la literatura, para proporcionar los compuestos de la Fórmula (29). Los compuestos de la Fórmula (29) pueden tratarse con etanol en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de potasio o etóxido de sodio, para proporcionar los compuestos de la Fórmula (30).

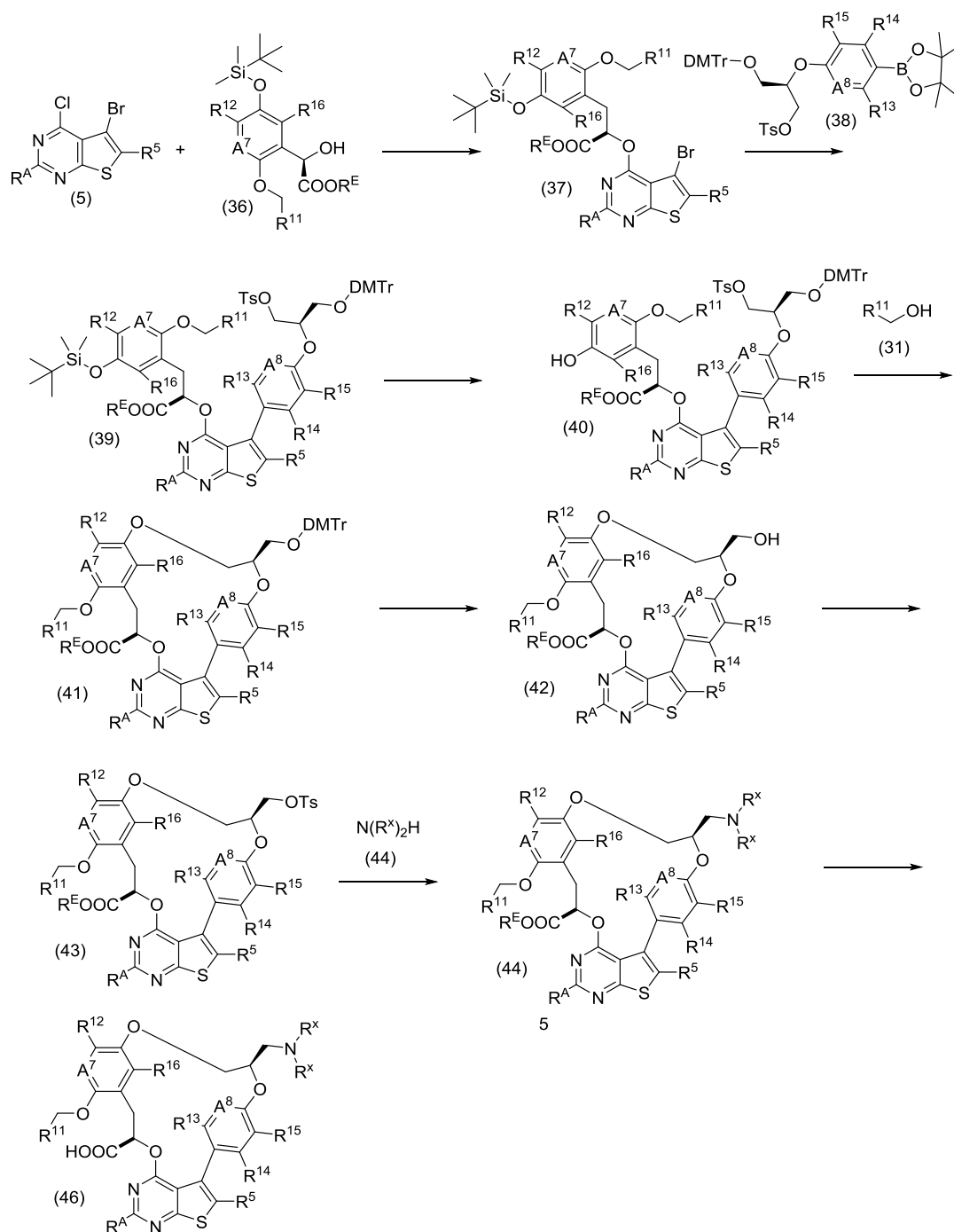
Esquema 6



**[00124]** El Esquema 6 describe la síntesis de intermediarios de propanoato de la Fórmula (35). (*R*)-etil 2-acetoxi-3-(2-hidroxifenil)propanoato (32), que puede prepararse a través de métodos similares a los descritos para los compuestos de la Fórmula (28) en el Esquema 5 o a través de los métodos descritos en la presente, puede tratarse con un agente de bromación, tal como *N*-bromosuccinimida para proporcionar (*R*)-etil 2-acetoxi-3-(5-bromo-2-hidroxifenil)propanoato (33). La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, entre otros, tetrahydrofurano, a una temperatura baja, tal como de -30 °C a 0 °C, antes de calentarla hasta temperatura ambiente. El (*R*)-etil 2-acetoxi-3-(5-bromo-2-hidroxifenil)propanoato (33) puede

hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula (31), en donde  $R^{11}$  es como se describe en la presente, en las condiciones de Mitsunobu descritas en la presente o en la literatura para proporcionar los compuestos de la Fórmula (34). Los compuestos de la Fórmula (34) pueden tratarse con etanol en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de potasio o etóxido de sodio, a temperatura ambiente para proporcionar los compuestos de la Fórmula (35).

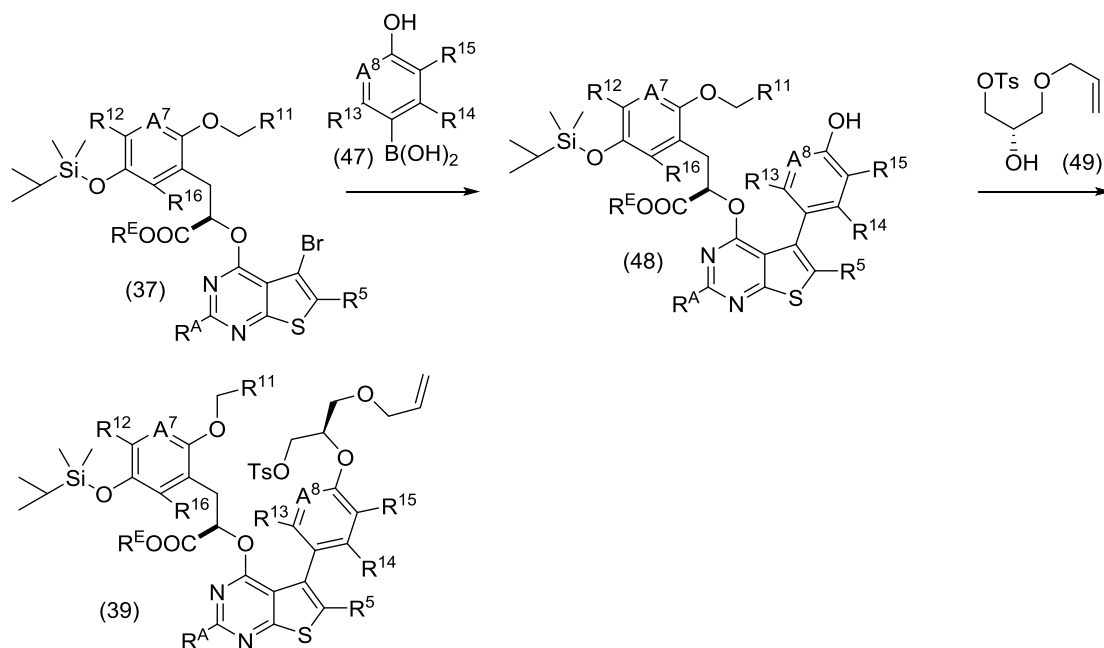
Esquema 7



[00125] El Esquema 7 describe la síntesis de compuestos macrocíclicos de la Fórmula (46), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I). Los intermediarios de la Fórmula (5) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula (36), en donde  $A^7$ ,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{16}$  son como se describen en la presente y  $R^E$  es alquilo, en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de cesio, para proporcionar los compuestos de la Fórmula (37). La reacción se lleva a cabo típicamente a una temperatura elevada, tal como, entre otras, 65 °C, en un solvente tal como, entre otros, *ter*-butanol, *N,N*-dimetilformamida, o mezclas de estos. Los compuestos de la Fórmula (39) se pueden preparar al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (37) con un éster de boronato (o el ácido borónico equivalente) de la Fórmula (38) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente o en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (39) pueden tratarse con fluoruro de tetrabutilamonio en un sistema de solventes, tal como diclorometano, tetrahidrofurano o mezclas de estos para proporcionar los compuestos de la Fórmula (40). El tratamiento de compuestos de la Fórmula (40) con una base tal como, entre otras, carbonato de cesio en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida, proporcionará los compuestos de la Fórmula (41). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada, o más preferentemente a temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (41) se pueden desproteger para obtener compuestos de la Fórmula (42) mediante los procedimientos descritos en la presente o disponibles en la literatura. Por ejemplo, los compuestos de la Fórmula (41) pueden tratarse con ácido fórmico a temperatura ambiente en un sistema de solventes, tal como, entre otros, diclorometano y metanol, para proporcionar los compuestos de la Fórmula (42). Los compuestos de la fórmula (42) pueden tratarse con cloruro de *para*-toluenosulfonilo en presencia de una base tal como, entre otras, trietilamina o DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano) para proporcionar los compuestos de la Fórmula (43). La reacción se realiza típicamente a baja temperatura antes de calentar hasta temperatura ambiente en un solvente tal como, entre otros, diclorometano. Los compuestos de la Fórmula (43) pueden hacerse reaccionar con nucleófilos de amina de la Fórmula (44), en donde dos  $R^x$ , junto con el nitrógeno al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo, para proporcionar intermediarios de la Fórmula (45). La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, entre otros, *N,N*-dimetilformamida, a temperatura ambiente antes de calentar hasta 35 °C a 40 °C. Los compuestos de la Fórmula (46) pueden prepararse al tratar los compuestos de la Fórmula (45) con hidróxido de litio. La reacción se realiza típicamente a temperatura

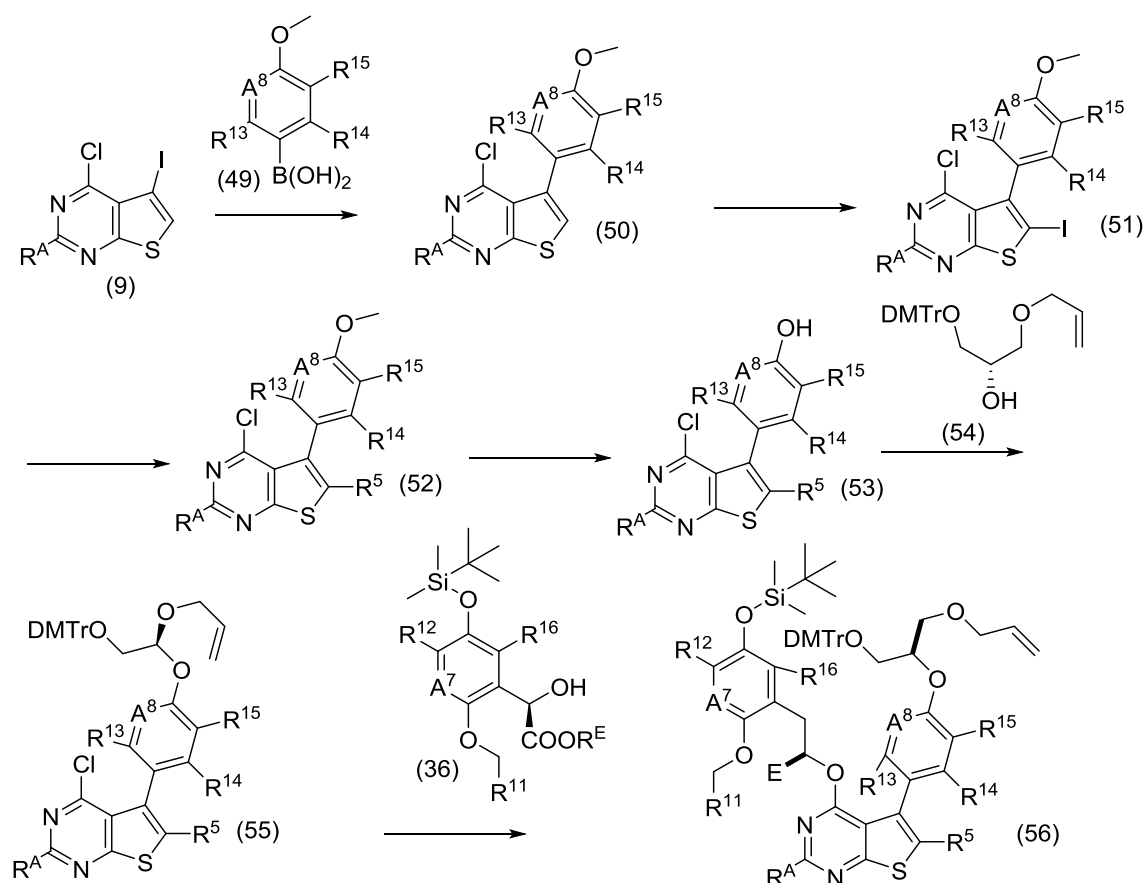
ambiente en un solvente, tal como, entre otros, tetrahidrofurano, metanol, agua o mezclas de estos.

Esquema 8



**[00126]** El Esquema 8 describe una síntesis alternativa de intermediarios de la Fórmula (39). Los compuestos de la Fórmula (48) se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos de la Fórmula (37) con un éster de boronato (o el ácido borónico equivalente) de la Fórmula (47) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente o disponibles en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (48) pueden hacerse reaccionar con los compuestos de la Fórmula (49) en las condiciones de Mitsunobu descritas en la presente o disponibles en la literatura para proporcionar los compuestos de la Fórmula (39). Los compuestos de la Fórmula (39) pueden tratarse adicionalmente como se describe en el Esquema 7 o a través de los métodos descritos en la presente para proporcionar los compuestos macrocíclicos de la Fórmula (46), que son representativos de los compuestos de la Fórmula (I).

Esquema 9



[00127] El Esquema 9 describe la síntesis de compuestos de la Fórmula (56). Los compuestos de la Fórmula (50) se pueden preparar al hacer reaccionar compuestos de la Fórmula (9) con un éster de boronato (o el ácido borónico equivalente) de la Fórmula (49) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente o disponibles en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (50) pueden tratarse con una base fuerte tal como, entre otras, diisopropilamida de litio, seguido de la adición de yodo para proporcionar los compuestos de la Fórmula (51). La reacción se realiza típicamente en un solvente tal como, entre otros, tetrahidrofurano, a una temperatura reducida antes de calentar hasta temperatura ambiente. Los compuestos de la Fórmula (52) se pueden preparar al hacer reaccionar los compuestos de la Fórmula (51) con un éster de boronato (o el ácido borónico equivalente) de la Fórmula (6) en las condiciones de acoplamiento de Suzuki descritas en la presente o conocidas en la literatura. Los compuestos de la Fórmula (52) pueden tratarse con tricloruro de aluminio para proporcionar los compuestos de la Fórmula (53). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada, por ejemplo, de 60 °C a 70 °C, en un solvente,

tal como, entre otros, 1,2-dicloroetano. Los compuestos de la Fórmula (53) pueden tratarse con los compuestos de la Fórmula (54) en las condiciones de Mitsunobu descritas en la presente o disponibles en la literatura para proporcionar los compuestos de la Fórmula (55). Los compuestos de la Fórmula (55) pueden hacerse reaccionar con compuestos de la Fórmula (36) en presencia de una base tal como, entre otras, carbonato de cesio para proporcionar los compuestos de la Fórmula (56). La reacción se realiza típicamente a una temperatura elevada en un solvente, tal como *ter*-butanol, *N,N*-dimetilformamida o mezclas de estos. Los compuestos de la Fórmula (56) pueden usarse como se describe en las etapas posteriores en la presente para proporcionar los compuestos de la Fórmula (I).

**[00128]** Debe apreciarse que los esquemas sintéticos y los ejemplos específicos como se ilustran en la sección de ejemplos sintéticos son ilustrativos y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la presente divulgación como se define en las reivindicaciones adjuntas. Todas las alternativas, modificaciones y equivalentes de los métodos sintéticos y ejemplos específicos se incluyen dentro del alcance de las reivindicaciones.

**[00129]** Las condiciones de reacción y los tiempos de reacción óptimos para cada etapa individual pueden variar en función de los reactivos particulares empleados y los sustituyentes presentes en los reactivos utilizados. Los procedimientos específicos se proporcionan en la sección de Ejemplos sintéticos. Las reacciones pueden elaborarse de manera convencional, por ejemplo, al eliminar el solvente del residuo y purificar adicionalmente de acuerdo con metodologías generalmente conocidas en la técnica, tales como, entre otras, cristalización, destilación, extracción, tritución y cromatografía. A menos que se describa lo contrario, los materiales de inicio y los reactivos están disponibles en el comercio o pueden ser preparados por personas del oficio de nivel medio a partir de materiales disponibles en el comercio a través de métodos descritos en la literatura química.

**[00130]** La manipulación de las condiciones de reacción, los reactivos y la secuencia de la ruta sintética, la protección de cualquier funcionalidad química que no sea compatible con las condiciones de reacción y la desprotección en un punto adecuado de la secuencia de reacción del método se incluyen en el alcance de la presente divulgación. Los grupos protectores adecuados y los métodos para proteger y desproteger diferentes sustituyentes mediante tales grupos protectores adecuados los conocen por las personas del oficio de nivel medio; ejemplos de los cuales se pueden encontrar en T. Greene y P. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis* (3.<sup>a</sup> ed.),

John Wiley & Sons, NY (1999), que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad. La síntesis de los compuestos de la presente divulgación se puede llevar a cabo a través de métodos análogos a los descritos en los esquemas sintéticos descritos anteriormente y en los ejemplos específicos.

**[00131]** Los materiales de inicio, si no están disponibles en el comercio, pueden prepararse mediante procedimientos seleccionados de técnicas químicas orgánicas estándar, técnicas que son análogas a la síntesis de compuestos estructuralmente similares conocidos, o técnicas que son análogas a los esquemas descritos anteriormente o los procedimientos descritos en la sección de ejemplos sintéticos.

**[00132]** Cuando se requiere una forma ópticamente activa de un compuesto, esta se puede obtener al llevar a cabo uno de los procedimientos descritos en la presente mediante el uso de un material de inicio ópticamente activo (preparado, por ejemplo, mediante la inducción asimétrica de una etapa de reacción adecuada), o mediante la resolución de una mezcla de los estereoisómeros del compuesto o intermediarios a través de un procedimiento estándar (tal como separación cromatográfica, recristalización o resolución enzimática).

**[00133]** De manera similar, cuando se requiere un isómero geométrico puro de un compuesto, se puede preparar al llevar a cabo uno de los procedimientos anteriores mediante un isómero geométrico puro como material de inicio, o mediante la resolución de una mezcla de los isómeros geométricos del compuesto o intermediarios a través de un procedimiento estándar, tal como separación cromatográfica.

### **Composiciones farmacéuticas**

**[00134]** Cuando se emplea como producto farmacéutico, un compuesto de la presente divulgación se administra típicamente en forma de una composición farmacéutica. Una forma de realización se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) de acuerdo con la reivindicación 1, o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, en combinación con un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico. La frase “composición farmacéutica” se refiere a una composición adecuada para la administración en uso médico o veterinario.

**[00135]** La expresión “portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico”, como se usa en la presente, significa un relleno, diluyente, material encapsulante o formulación auxiliar no tóxico, inerte sólido, semisólido o líquido.

### **Métodos de uso**

**[00136]** Los compuestos de la Fórmula (I), o sales aceptables desde el punto de vista

farmacéutico de estos, y las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este, se pueden administrar a un sujeto que padece un trastorno o afección asociado con la sobreexpresión o regulación ascendente de MCL-1. El término “administrar” se refiere al método de poner en contacto un compuesto con un sujeto. Los trastornos o afecciones asociados con la sobreexpresión o regulación ascendente de MCL-1 pueden tratarse de manera profiláctica, aguda y crónica mediante los compuestos de la Fórmula (I), en función de la naturaleza del trastorno o afección. Típicamente, el huésped o sujeto en cada uno de estos métodos es un ser humano, aunque otros mamíferos también pueden beneficiarse de la administración de un compuesto de la Fórmula (I).

**[00137]** Un “trastorno o afección mediado por MCL-1” se caracteriza por la participación de MCL-1 en el inicio, la manifestación de uno o más síntomas o marcadores de enfermedad, el mantenimiento, la gravedad o la progresión de un trastorno o afección. En formas de realización, la presente divulgación proporciona un método para tratar mieloma múltiple. El método comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesite una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la Fórmula (I) o una forma de realización preferida de este, con o sin un portador aceptable desde el punto de vista farmacéutico.

**[00138]** En formas de realización, la presente divulgación proporciona compuestos de la divulgación, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación, para el uso en medicina. En formas de realización, la presente divulgación proporciona compuestos de la divulgación, o composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la divulgación, para el uso en el tratamiento de enfermedades o trastornos como se describió anteriormente en la presente.

**[00139]** Una forma de realización se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la preparación de un medicamento. El medicamento opcionalmente puede comprender al menos un agente terapéutico adicional. En algunas formas de realización, el medicamento es para el uso en el tratamiento de enfermedades y trastornos como se describió anteriormente en la presente.

**[00140]** Esta divulgación también se refiere al uso de un compuesto de acuerdo con la Fórmula (I), o una sal aceptable desde el punto de vista farmacéutico de este en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de las enfermedades y trastornos como se describió anteriormente en la presente. El medicamento opcionalmente

puede comprender al menos un agente terapéutico adicional.

**[00141]** Los compuestos de la Fórmula (I) pueden administrarse como el único agente activo o pueden administrarse de manera conjunta con otros agentes terapéuticos, que incluyen otros compuestos que demuestran la misma actividad terapéutica o una actividad terapéutica similar y que se determina que son seguros y eficaces para tal administración combinada. La expresión “administrarse de manera conjunta” significa la administración de dos o más agentes o tratamientos terapéuticos diferentes (por ejemplo, tratamiento de radiación) que se administran a un sujeto en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Por lo tanto, la administración conjunta implica la administración al mismo tiempo de una única composición farmacéutica que comprende dos o más agentes terapéuticos diferentes o la administración de dos o más composiciones diferentes al mismo sujeto en el mismo momento o en momentos diferentes.

### Ejemplos

**[00142]** Los siguientes ejemplos pueden usarse con fines ilustrativos y no deben considerarse que limitan el alcance de la presente divulgación.

**[00143]** Todos los reactivos eran de calidad comercial y se usaron tal como se recibieron sin purificación adicional, a menos que se indique lo contrario. Se utilizaron solventes anhidros disponibles en el comercio para las reacciones realizadas en atmósfera inerte. Los solventes de grado reactivo se usaron en todos los demás casos, a menos que se especifique lo contrario. Los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) para los espectros de  $^1\text{H}$  NMR se informaron en partes por millón (ppm) con respecto al tetrametilsilano ( $\delta$  0,00) o el pico de solvente residual apropiado, es decir,  $\text{CHCl}_3$  ( $\delta$  7,27), como referencia interna. Las multiplicidades se proporcionaron como singulete (s), doblete (d), triplete (t), cuarteto (q), quintuplete (quin), multiplete (m) y ancho (br).

#### Ejemplo 1

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 1A

Tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

**[00144]** Una mezcla de 2-amino-3-cianotiofeno (50 g) en ácido fórmico (100 ml) y  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (22 ml) se calentó en un tubo sellado durante 2 horas a 100 °C. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se diluyó con agua (1 l). El precipitado resultante se recolectó

mediante filtración, se lavó con agua dos veces (2×1 l) y se secó a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,16 (br s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,35 (d, 1H).

#### Ejemplo 1B

##### 5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

**[00145]** A un matraz de 4 cuellos y 2 l enfriado con hielo y equipado con un agitador mecánico, un condensador de reflujo y un termopar/JKEM se agregó ácido acético (160 ml), ácido sulfúrico (8 ml) y agua (80 ml) con agitación. Se agregaron secuencialmente el Ejemplo 1A (40,0 g), ácido periódico (30,0 g) y yodo (133 g) y la mezcla se volvió ligeramente endotérmica. Se retiró el balde con hielo y se agregó un manto calefactor. La mezcla de reacción se incrementó hasta 60 °C y se agitó durante 20 minutos. La temperatura ascendió hasta 95 °C. Se retiró el manto calefactor y la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se vertió en una solución acuosa saturada de sulfito de sodio, se filtró y se lavó con agua. La capa orgánica se secó al vacío para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 1C

##### 4-cloro-5,6-diyodotieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00146]** Un matraz de 250 ml equipado con agitación magnética, manto calefactor, sonda de temperatura y condensador de reflujo a un burbujeador de nitrógeno se cargó con oxicloruro de fósforo (57,3 ml) y *N,N*-dimetilanilina (17,64 ml). A la mezcla se agregó el Ejemplo 1B (56,22 g) durante 5 minutos. La suspensión resultante se calentó hasta 105 °C durante 30 minutos. Después de enfriar, el material resultante se rompió y se transfirió a un embudo con heptano. El material se lavó con heptano para eliminar la mayor parte del oxicloruro de fósforo. El material se recogió lentamente en agua con hielo con agitación rápida (600 ml) y se agitó durante 30 minutos. El material se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y éter (200 ml), se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, y se filtró para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 1D

##### 4-cloro-5-yodotieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00147]** Un matraz encamisado de 3 cuellos y 500 ml con agitación magnética en nitrógeno se cargó con el Ejemplo 1C (23 g) y tetrahidrofurano (200 ml). La suspensión resultante se enfrió hasta -16 °C mediante un enfriador Huber ajustado a -17 °C. A la mezcla se agregó cloruro de *ter*-butilmagnesio (40,8 ml, 2 M en éter) por goteo durante

40 minutos, manteniendo la temperatura entre -15 °C y -16 °C. La temperatura se elevó lentamente hasta 0 °C y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se enfrió hasta -20 °C y se inactivó mediante la adición por goteo muy lento (inicialmente alrededor de 1 gota/minuto) de agua (23 ml) durante 35 minutos, manteniendo la temperatura a aproximadamente -20 °C, y luego se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 1 hora. Se detuvo la agitación y el sobrenadante se decantó del residuo restante. Al residuo se agregó tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se agitó brevemente y, después de reposar, el sobrenadante se decantó del residuo restante. Esto se repitió dos veces. Los orgánicos combinados se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice y se eluyó con cloruro de metileno isocrático. El compuesto del título se precipitó de un mínimo de heptanos calientes.

#### Ejemplo 1E

##### 4-cloro-5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00148]** A una suspensión del Ejemplo 1D (5 g), ácido (4-metoxi-2,6-dimetilfenil)borónico (6,07 g) y carbonato de cesio (10,99 g) en tolueno desgasificado (50,0 ml) y agua (12,5 ml) se agregó bis(di-*ter*-butil (4-dimetilaminofenil)fosfin)dicloropaladio(II) (597 mg). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco mediante elución con acetato de etilo al 0-20 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,88 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,70 (s, 2H), 3,85 (s, 3H), 1,99 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 305,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1F

##### 4-cloro-6-yodo-5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00149]** A una mezcla de diisopropilamina (4,15 ml) en tetrahidrofurano (50 ml) que se enfrió hasta -78 °C se agregó *n*-butil-litio (9,71 ml, 2,5 M en hexanos) por goteo. La mezcla se agitó durante 1 minuto antes de que se agregara el Ejemplo 1E (3,7 g) como una mezcla en tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla resultante se agitó a -78 °C durante 15 minutos. Se agregó yodo (6,16 g) en una porción y la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con una mezcla de

tiosulfato de sodio y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice mediante elución con acetato de etilo al 0-20 % en heptanos proporcionó un producto crudo, que se trituroó con heptanos para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,82 (s, 1H), 6,72 (s, 2H), 3,87 (s, 3H), 1,94 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  431,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 1G

4-cloro-6-(4-fluorofenil)-5-(4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00150]** A una mezcla del Ejemplo 1F (3,3 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (2,144 g) de di-*ter*-butil(2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (0,179 g) y fosfato de potasio tribásico (3,25 g) en tetrahidrofurano desgasificado (60 ml) y agua (15 ml) se agregó tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (0,175 g). La mezcla se calentó hasta 60 °C durante la noche. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó la mezcla con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en una columna de gel de sílice mediante elución con acetato de etilo al 0-20 % en heptanos para obtener el producto crudo, que se trituroó con heptanos para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,84 (s, 1H), 7,31-7,23 (m, 2H), 7,02-6,93 (m, 2H), 6,65 (d, 2H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (d, 6H). MS (ESI)  $m/z$  399,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 1H

4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00151]** A una suspensión del Ejemplo 1G (2,13 g) en acetonitrilo (50 ml) se agregó *N*-clorosuccinimida (2,85 g). La mezcla se calentó a reflujo durante 1 hora. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se volvió a disolver en acetato de etilo (50 ml). La mezcla se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco mediante elución con acetato de etilo al 0-10 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,89 (s, 1H), 7,28-7,18 (m, 2H), 7,08- 6,97 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 2,02 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  469,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 1I

2,6-dicloro-4-(4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenol

**[00152]** Al Ejemplo 1H (5 g) en 1,2-dicloroetano (200 ml) se agregó tricloruro de aluminio (4,28 g), y la mezcla se calentó hasta 68 °C durante 6 horas y se enfrió hasta

temperatura ambiente. Se agregó NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (3 ml) y se agitó la mezcla durante 2 minutos. Se agregó NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado (15 ml). Se diluyó la mezcla con acetato de etilo y se separaron las capas. Se extrajo la capa acuosa una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua y salmuera, se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,10 (br s, 1H), 9,00 (s, 1H), 7,35 (m, 2H), 7,28 (m, 2H), 1,96 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 452,9 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 1J

##### (*R*)-3-(aliloxi)propan-1,2-diol

**[00153]** A un matraz de fondo redondo de 250 ml que contenía(S)-4-((aliloxi)metil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano (7,08 g) se agregó metanol (100 ml) y monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (0,782 g). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 18 horas y a 60 °C durante 4 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se agregaron carbonato de potasio (1,704 g) y MgSO<sub>4</sub> (5 g). El material se filtró y se lavó con acetato de etilo. La mezcla se concentró y el residuo se sometió a cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 20-80 % en heptanos como eluyente, para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 5,87 (tdd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,13 (dd, 1H), 4,62 (d, 1H), 4,46 (t, 1H), 3,94 (ddd, 2H), 3,58 (m, 1H), 3,39 (m, 1H), 3,30 (m, 3H).

#### Ejemplo 1K

##### (S)-1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-ol

**[00154]** A una mezcla del Ejemplo 1J (2,25 g) y 4,4'-(cloro(fenil)metilen)bis(metoxibenceno) (DMTrCl) (6,06 g) en diclorometano (68,1 ml) que se enfrió hasta 0 °C, se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (3,27 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con una mezcla acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco que se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7,45-7,40 (m, 2H), 7,35-7,24 (m, 6H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,86-6,77 (m, 4H), 5,95-5,79 (m, 1H), 5,24 (dq, 1H), 5,17 (dq, 1H), 4,00 (dt, 2H), 3,98-3,91 (m, 1H), 3,78 (s, 6H), 3,55 (dd, 1H), 3,49 (dd, 1H), 3,24-3,16 (m, 2H), 2,40 (bs, 1H). MS (ESI) *m/z* 457,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1L

(R)-5-(4-((1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil) metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00155]** La trifenilfosfina (1,561 g), el Ejemplo 1I (1,5 g) y el Ejemplo 1K (1,580 g) se recogieron en 18 ml de tetrahidrofurano y se agregó di-*ter*-butilazodicarboxilato (1,370 g) y la reacción se agitó durante la noche. El material se filtró y se enjuagó con 1:1 de éter/acetato de etilo, y se concentraron los orgánicos. El material crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice mediante acetato de etilo al 1-40 % en heptanos como eluyente para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 891,1 (M+Na)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1M

2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)benzaldehído

**[00156]** Un matraz de fondo redondo de 2 l se cargó con 2,5-dihidroxibenzaldehído (30 g), imidazol (29,6 g) y diclorometano (543 ml). El matraz se colocó en un baño de agua y se agregó *ter*-butilclorodimetilsilano sólido (32,7 g). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, momento en el cual la cromatografía en capa fina indicó el consumo completo del material de inicio. La mezcla de reacción se vertió en un embudo de separación con 200 ml de agua. Se agitó la mezcla bifásica y se separaron las capas. La capa acuosa se lavó con 100 ml de diclorometano y se combinaron las capas orgánicas. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró, y el material se usó en la siguiente etapa. Un matraz de fondo redondo de tres cuellos de 1 l equipado con una sonda de temperatura interna, un condensador de reflujo y una barra de agitación se cargó con 5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxibenzaldehído (45 g, 178 mmol) en acetona (297 ml). Se agregó K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> sólido (27,1 g) seguido de la adición por goteo de bromuro de bencilo puro (21,21 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos y se calentó hasta 55 °C. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y luego se vertió en agua fría (200 ml). La mezcla se transfirió luego a un embudo de separación de 1 l. El producto crudo se extrajo con acetato de etilo (3 × 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice sobre una columna de 330 g en un sistema Grace Reveleris (gradiente de elución de acetato de etilo/heptanos al 0-5 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron y se secaron al vacío para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,35 (s, 1H), 7,51-7,47 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 2H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,22 (d, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,21 (s, 2H), 0,93 (s, 9H),

0,16 (s, 6H).

#### Ejemplo 1N

##### *ter*-butil 2-acetoxi-2-(dietoxifosforil)acetato

**[00157]** Un matraz de fondo redondo encamisado de 3 l equipado con un agitador superior se cargó con monohidrato de ácido glioxílico (15 g) y fosfito de dietilo (20,82 ml) y se calentó hasta una temperatura de camisa de 60 °C con agitación. El espacio superior del matraz se purgó continuamente con un barrido de nitrógeno. Después de agitar durante la noche, se agregó diclorometano (250 ml), la reacción se enfrió hasta una temperatura interna de 5 °C y se agregó piridina (13,05 ml) por goteo. Después de agitar durante 1 hora a la misma temperatura, se agregó cloruro de acetilo (11,47 ml) por goteo durante 20 minutos. La reacción se calentó hasta 20 °C, se agitó durante 1,5 horas y se enfrió hasta 5 °C de temperatura interna. Se agregó piridina (19,57 ml) lentamente. Se agregó *ter*-butanol (15,43 ml) en una porción seguido de la adición por goteo de 2,4,6-tripropil-1,3,5,2,4,6-trioxatrilfosfinano 2,4,6-trióxido (144 ml, 50 % en peso en acetato de etilo) durante 20 minutos. Después de agitar durante 1 hora, la reacción se calentó hasta 20 °C y se agitó durante la noche. Luego, el reactor se enfrió hasta 5 °C y se agregó lentamente ácido clorhídrico acuoso 1 N (200 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos a 20 °C y se vertió en un embudo de separación. Se agregaron diclorometano (400 ml) y ácido clorhídrico acuoso 1 N (250 ml) y se separó la mezcla. Se extrajo la capa acuosa con diclorometano (400 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una mezcla de agua (300 ml) y solución acuosa saturada de cloruro de sodio (300 ml). Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó mediante filtración en gel de sílice mediante elución con acetato de etilo/heptanos 1:1 para obtener el compuesto del título después de la concentración a presión reducida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 5,32 (d, 1H), 4,29-4,18 (m, 4H), 2,21 (s, 3H), 1,37 (tdd, 6H). MS (ESI) *m/z* 255,0 (*M-ter*-butilo+2H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1O

##### (*E*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)acrilato

**[00158]** Un matraz de fondo redondo de 2 l y 3 cuellos, secado en horno, equipado con agitación superior se cargó con cloruro de litio anhidro (5,55 g). El matraz se purgó con un barrido de argón durante 10 minutos y se agregó tetrahidrofurano anhidro (350 ml). Se agregó una solución del Ejemplo 1N (40,6 g) en tetrahidrofurano (50 ml). Se agregó por goteo una solución de 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (19,72 ml) en

tetrahidrofurano (50 ml). La mezcla de agitación se volvió turbia y se enfrió en un baño de agua con hielo a una temperatura interna de 15 °C. Se agregó una mezcla del Ejemplo 1M (32 g) en tetrahidrofurano (50 ml) durante 30 minutos. La reacción se agitó durante una noche, se enfrió hasta una temperatura interna de 5 °C y se inactivó mediante la adición de ácido cítrico acuoso al 1 % en peso (700 ml). Se agregó acetato de etilo (400 ml) y se separaron las capas. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (400 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna flash mediante un sistema Grace Reveleris con el uso de una columna Teledyne Isco RediSep Gold de 330 g, que se eluyó con un gradiente de 0-25 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título en una mezcla 9:1 de isómeros *E* y *Z*. Isómero *E*:  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,39 (ddt, 2H), 7,36 (ddd, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,88 (dd, 1H), 6,85 (d, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,71 (ddd, 1H), 5,01 (s, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,34 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  515,9 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>. A este isómero se le asignó *E* mediante los experimentos 2D NOE. Isómero *Z*:  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,74 (s, 1H), 7,45 (ddt, 2H), 7,38 (ddd, 2H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,06 (s, 2H), 2,30 (d, 3H), 1,53 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  515,9 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ )<sup>+</sup>. A este isómero se le asignó *Z* mediante los experimentos 2D NMR.

#### Ejemplo 1P

(*R*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(2-(*benciloxi*)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato  
**[00159]** Un reactor de acero inoxidable de 600 ml se cargó con (1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]bencen(1,5-ciclooctadien)rodio(I) trifluorometansulfonato (1,88 g), seguido de una solución del Ejemplo 1O (34,86 g) en metanol (350 ml). El reactor se purgó con nitrógeno 3 veces y 2 veces con hidrógeno. La mezcla se agitó a 1200 RPM a 120 psi de hidrógeno sin calentamiento externo durante 24 horas. La mezcla se concentró a presión reducida, se suspendió en 5:1 de heptanos/diclorometano (70 ml) y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó en un sistema Grace Reveleris con el uso de una columna Teledyne Isco RediSep Gold de 750 g mediante elución con un gradiente de acetato de etilo/heptanos (0-25 %). El compuesto del título se concentró a presión reducida.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,45 (d, 2H), 7,42-7,34 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 6,77 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,19 (dd, 1H), 5,05 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 3,29 (dd, 1H), 2,92 (dd, 1H), 2,03 (s, 3H), 1,40 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,16

(s, 6H). MS (DCI)  $m/z$  518,2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1Q

(*R*)-*ter*-butil 3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-hidroxiopropanoato

**[00160]** Un matraz de 3 cuellos de 250 ml secado en horno se cargó con el Ejemplo 1P (27,46 g). El matraz se equipó con una barra de estrella magnética y septos de goma, y se purgó al vacío con gas de nitrógeno dos veces. Se agregó etanol anhidro (274 ml) y se agitó la mezcla. A la solución en agitación se agregó por goteo etóxido de sodio (21 % en peso en etanol, 1,024 ml). La reacción se agitó durante tres horas a temperatura ambiente y se inactivó mediante la adición de ácido acético (0,3 ml). La mayor parte de los solventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria, y el material se diluyó con acetato de etilo (300 ml). Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron en  $MgSO_4$ , se trataron con carbón activado (0,5 g) y se agitaron durante 1 hora antes de filtrarse a través de tierra de diatomeas para obtener el compuesto del título después de la concentración a presión reducida. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 7,48-7,42 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 5,10-4,99 (m, 2fH), 4,39 (ddd, 1H), 3,16 (dd, 1H), 2,91 (d, 1H), 2,86 (dd, 1H), 1,41 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS (DCI)  $m/z$  476,2 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1R

*ter*-butil (*R*)-2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(bis(4-etoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il) oxo)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d'*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00161]** Se agregaron el Ejemplo 1L (14,7 g), Ejemplo 1Q (8,52 g) y carbonato de cesio (11,01 g) a un matraz de tres cuellos equipado con un agitador superior y 2,2 g de microesferas de vidrio de 4 mm. Se agregó *ter*-butanol (145 ml) y la mezcla se calentó hasta 65 °C durante 3 horas. Se agregó carbonato de cesio adicional (5,50 g) y la reacción se agitó a 65 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se diluyó con acetato de etilo (300 ml). La solución resultante se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con 200 ml de acetato de etilo. La mezcla se concentró, se recogió en tolueno y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-30 % en heptanos como eluyente para obtener el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  1293,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1S

*ter*-butil (*R*)-2-((5-(4-(((*S*)-1-(aliloxi)-3-hidroxiopropan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenilo)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00162]** El ejemplo 1R (17,11 g) en diclorometano (65 ml) y metanol (65 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se agregó ácido fórmico (38 ml) y la solución se agitó durante 15 minutos a 0 °C. La mezcla se agregó lentamente a 1 l de bicarbonato de sodio acuoso saturado vigorosamente agitado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (2x 500 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-30 % en heptanos como eluyente para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 988,9 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1T

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00163]** El Ejemplo 1S (13,04 g) se disolvió en diclorometano (125 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se agregaron cloruro de *para*-toluenosulfonilo (3,77 g) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (2,95 g), y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con 55 ml de diclorometano y se inactivó con 55 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-25 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1145,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1U

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-hidroxifenil)propanoato

**[00164]** Al Ejemplo 1T (14,15 g) en tetrahidrofurano (120 ml) se agregó ácido acético (0,779 ml) y fluoruro de tetrabutilamonio (13,60 ml, 1 M en tetrahidrofurano). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos. La mezcla se inactivó con 20 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La mezcla se diluyó con acetato de etilo/heptanos al 20 % (150 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-50 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz,

dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,90 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,70 (d, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,30 (m, 7H), 7,21 (m, 2H), 7,05 (t, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,57 (m, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,20 (t, 1H), 5,00 (m, 2H), 4,50 (m, 1H), 4,25 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 3,56 (m, 2H), 2,66 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,82 (s, 3H), 1,21 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 1030,7 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1V

*ter*-butil (7*R*, 16*R*)-10-(benciloxi)-19,23-dicloro-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[[[(prop-2-en-1-il)oxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00165]** Al Ejemplo 1U (11,88 g) en *N,N*-dimetilformamida (1160 ml) se agregó carbonato de cesio (18,79 g) y la reacción se agitó durante 2 horas. La solución se vertió en agua (3600 ml) y la solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (4x 300 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con agua (2x 800 ml) y salmuera (500 ml), se secaron en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-50 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,75 (s, 1H), 7,40 (m, 5H), 7,20 (m, 4H), 6,90 (m, 2H), 5,98 (m, 1H), 5,92 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 5,30 (d, 1H), 5,19 (d, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,81 (m, 1H), 4,51 (dd, 1H), 4,36 (d, 1H), 4,03 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,58 (m, 1H), 2,81 (m, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 857,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1W

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-10-(benciloxi)-19,23-dicloro-1-(4-fluorofenil)-16-(hidroximetil)-20,22-dimetil-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00166]** Una solución del Ejemplo 1V (8,75 g) en tetrahidrofurano (120 ml) y metanol (80 ml) se desgasificó y se purgó tres veces con nitrógeno. Se agregaron tetrakis(trifenilfosfin)paladio (0) (1,179 g), y luego 1,3-dimetilpirimidin-2,4,6(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (3,98 g), y la solución se desgasificó y se purgó con nitrógeno una vez. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. Se agregó ácido pirrolidin-1-carboditioico, sal de amoníaco (0,251 g) como un eliminador de paladio, y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas y se lavó con más acetato de etilo. El material crudo se concentró y se usó sin purificación adicional. MS (ESI) *m/z* 819,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1X

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-10-(benciloxi)-19,23-dicloro-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16 -[[[(4-

metilbencen-1-sulfonyloxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno) -  
6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00167]** El Ejemplo 1W (8,09 g) en diclorometano (95 ml) se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla se agregó cloruro de *p*-toluenosulfonilo (4,9 g) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (3,9 g). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con 50 ml de diclorometano y se inactivó con 50 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado. Se agregó agua (50 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice con el uso de acetato de etilo al 10-35 % en heptanos para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 971,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1Y

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-10-(benciloxi)-19,23-dicloro-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(metano)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00168]** A una solución a temperatura ambiente del Ejemplo 1X (2,98 g) en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agregó 1-metilpiperazina (10,20 ml). La reacción se calentó hasta 40 °C durante 24 horas. Se agregaron otros 2 ml de 1-metilpiperazina y la reacción se calentó a 35 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y los solventes se eliminaron mediante evaporación rotatoria. El material crudo se enfrió en un baño de hielo, se agitó y se diluyó secuencialmente con acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo adicional (2x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con tolueno (5 ml) y se purificó mediante MPLC de fase normal (Biotage® Isolera, columna de SiO<sub>2</sub> de 100 g Biotage® Ultra), que se eluyó con un gradiente de 0-6 % de metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,74 (s, 1H), 7,41 (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,35 (m, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,90 (m, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,00 (m, 1H), 5,67 (s, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,75 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,60 (m, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,80 (m, 1H), 2,48 (m, 3H), 2,40 (m, 4H), 2,30 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 899,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1Z

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(4-fluorofenil)-10-hidroxi-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00169]** Se agregó el ejemplo 1Y (1,943 g) en tetrahidrofurano (11 ml) a 5 % de Pd/C (1,801 g) en un reactor de presión Barnstead Hast C de 20 ml. El reactor se purgó con gas argón. La mezcla se agitó a 1600 rpm en 50 psi de hidrógeno a 25 °C. Después de 17,3 horas, la reacción se ventiló. La mezcla se filtró a través de un embudo de filtro con una frita de polietileno empaquetada con tierra de diatomeas. La mezcla se concentró y el material crudo se recogió en éter y una pequeña cantidad de diclorometano. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, al lavar con éter/diclorometano. El solvente se eliminó en un evaporador giratorio, y el material se colocó a alto vacío durante la noche para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 7,20 (m, 4H), 6,67 (m, 2H), 5,96 (m, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,69 (m, 1H), 4,41 (m, 1H), 4,37 (m, 1H), 3,54 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 2,62 (m, 2H), 2,22-2,50 (m, 9H), 2,18 (s, 6H), 1,88 (s, 3H), 1,09 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 811,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1AA

metil 2-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)pirimidin-4-carboxilato

**[00170]** Una mezcla de metil 2-cloropirimidina-4-carboxilato (3,57 g) y ácido 4-(*ter*-butildimetilsililoxi)fenilborónico (15,7 g) se suspendió en 1,4-dioxano previamente desgasificado (140 ml). Carbonato de potasio (10,75 g) se solubilizó en agua previamente desgasificada (21,5 ml) y se agregó a la mezcla de reacción. Luego se agregó complejo de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfin)ferrocen-paladio(II) y diclorometano (2,050 g) y la mezcla de reacción se colocó en una atmósfera de argón, luego se calentó a 80 °C durante 7 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 250 ml de diclorometano y 200 ml de agua y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con 3 x 150 ml de diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para proporcionar el material crudo. La purificación se realizó mediante cromatografía flash en un cartucho de gel de sílice Biotage® (KPSil 340 g), que se eluyó a partir de acetato de etilo al 5-20 % en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título. LCMS (APCI) *m/z* 345,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1AB

(2-(4-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00171]** A una solución del Ejemplo 1AA (14,06 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y metanol (200 ml) se agregó borohidruro de sodio (5,40 g) a -10 °C y la reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos. La reacción se inactivó a 0°C con 400 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y los solventes orgánicos se evaporaron. La mezcla restante se

diluyó con 300 ml de diclorometano. La capa orgánica se recogió y la fase acuosa se extrajo con 3 x 200 ml de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron con MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó en una columna de gel de sílice que se eluyó con acetato de etilo al 5-20 % en ciclohexano para proporcionar el compuesto del título. LCMS (APCI) *m/z* 317,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1AC

##### 4-(4-(hidroximetil)pirimidin-2-il)fenol

**[00172]** A una solución a temperatura ambiente del Ejemplo 1AB (1,5 g) en tetrahidrofurano (60 ml) se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (5,21 ml, 1,0 M en tetrahidrofurano) mediante una jeringa. La reacción se agitó durante la noche y se inactivó mediante la adición de metanol (30 ml). La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (50 g), que se eluyó con un gradiente de metanol al 0-5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,92 (s, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,23 (d, 2H), 7,37 (d, 1H), 6,86 (d, 2H), 5,62 (t, 1H), 4,59 (d, 2H).

#### Ejemplo 1AD

##### (S)-(2-(4-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00173]** A una solución del Ejemplo 1AC (238 mg) en *N,N*- dimetilformamida (3,5 ml) se agregó (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) 4-metilbencensulfonato (371 mg) y carbonato de cesio (460 mg). La mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas. Se agregó acetato de etilo y la solución se lavó con agua, se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna de gel de sílice Biotage® de 25 g, que se eluyó con acetato de etilo al 30-80 % en hexanos) para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 1AE

##### *ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-(4-{{(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00174]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 1Z (100 mg), el Ejemplo 1AD (78 mg), trifenilfosfina (68,0 mg) y di-*ter*-butilazodicarboxilato (56,9 mg). El vial se bloqueó con un tapón, luego se evacuó y se volvió a llenar con gas nitrógeno. Se agregó tolueno (1,2 ml), y el vial se evacuó y se volvió a llenar con gas nitrógeno nuevamente. La mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla se concentró y la purificación mediante cromatografía flash en un

sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> (cartucho de gel de sílice de 10 g (que se eluyó con metanol/diclorometano al 0-8 %)) produjo el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1107,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1AF

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{4-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi]fenil}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00175]** A una solución del Ejemplo 1AE (120 mg) en diclorometano (0,7 ml) se agregó ácido trifluoroacético (TFA) (0,700 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas, se concentró al vacío y se disolvió en acetonitrilo. La solución se volvió básica con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, y se filtró para eliminar los sólidos. El filtrado se purificó mediante LC preparativa de fase inversa al usar un sistema Gilson 2020 (Luna C-18, columna de 250 x 50 mm, fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; 20-75 % de gradiente B a A a 70 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,85 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,05 (d, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,81 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,21 (q, 2H), 4,92 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (dd, 1H), 3,95 (dd, 1H), 3,81 (m, 1H), 3,48 (m, 1H), 3,40 (m, 2H), 3,21 (m, 1H), 2,92-3,08 (m, 8H), 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1011,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 1AG

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00176]** A una solución del Ejemplo 1AF (36 mg) y 2,2-dimetoxipropano (30,2 mg) en diclorometano (1,2 ml) se agregó monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (5,52 mg). La mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se purificó mediante LC preparativa de fase inversa al usar un sistema Gilson 2020 (Luna C-18, columna de 250 x 50 mm, fase móvil A: TFA al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; 20-75 % de gradiente B a A a 70 ml/minuto) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,82 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,35 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,19 (m, 4H), 7,06 (d, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,80 (m, 1H), 6,25 (m, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,20 (q, 2H), 4,90 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,08 (dd, 2H), 3,79 (dd, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,21 (m, 1H), 2,88-3,12 (m, 10H), 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,37 (s, 3H),

1,30 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1051,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 2A

(*R*)-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00177]** Se disolvió (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (160 mg) en diclorometano (6 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó trietilamina (0,217 ml). Luego, se agregó por goteo cloruro de metansulfonilo (0,116 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de dos horas, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml). Las capas se separaron, y la porción orgánica se lavó con salmuera (5 ml). Las porciones acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con diclorometano (10 ml). Las porciones orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. A este material se agregó 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (200 mg) y *N,N*-dimetilformamida (5 ml). Se agregó carbonato de cesio (592 mg), y la mezcla se calentó hasta 90°C durante 16 horas. La mezcla se enfrió y se agregó cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml). La mezcla se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se lavó con agua (10 ml) dos veces. La porción orgánica se lavó con salmuera (10 ml) y se secó en sulfato de sodio anhidro. Después de la filtración, la mezcla se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice al usar un gradiente al 30-60 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,60 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 3,98 (d, 2H), 3,88-3,74 (m, 3H), 3,68-3,59 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 1H), 1,27 (s, 12H). MS (ESI)  $m/z$  221,3 (M-*ter*-butil carboxilato)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2B

(*R*)-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00178]** Se disolvieron el Ejemplo 2A (138 mg) y (2-bromopirimidin-4-il) metanol (94 mg) en 1,4-dioxano (2 ml). Se agregó carbonato de sodio acuoso (2 M, 0,65 ml). La mezcla se desgasificó, y luego se lavó con nitrógeno tres veces. Se agregó aducto de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfin)ferroceno]paladio(II)diclorometano (35 mg), y la mezcla se desgasificó y se purgó con nitrógeno una vez. La mezcla se agitó a 75 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió, se diluyó con acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (10

ml), se lavó con salmuera (10 ml) y se secó en sulfato de sodio anhidro. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice al usar un gradiente al 30-60 % de acetato de etilo en heptanos para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,81 (d, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,42 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 5,65 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 303,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00179]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2B por el Ejemplo 1AD en el Ejemplo 1AE. MS (ESI) *m/z* 1093,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 2D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00180]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 2C por el Ejemplo 1AE en el Ejemplo 1AF. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,42 (bs, 1H), 8,84 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,32 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,21-7,15 (m, 4H), 7,08 (d, 2H), 6,91 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,28 (m, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,21 (q, 2H), 4,93 (m, 1H), 4,51-4,42 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,87 (dd, 1H), 3,78 (dd, 1H), 3,71-3,62 (m, 3H), 3,53 (m, 1H), 3,24 (m, 4H), 3,12-2,91 (m, 6H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1037,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(2-{[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 3A

(*S*)-2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00181]** A una solución de 2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (1000 mg)

en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) se agregó (*R*)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il) 4-metilbencensulfonato (1431 mg) y carbonato de cesio (1777 mg). La mezcla se agitó a 120°C durante 24 horas, se enfrió, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en gel de sílice (columna de gel de sílice Biotage® de 25 g, que se eluyó con acetato de etilo al 30-80 % en hexanos) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,39 (m, 2H), 6,95 (m, 2H), 4,31 (m, 1H), 4,00 (m, 4H), 1,34 (s, 6H), 1,24 (s, 6H), 1,21 (s, 6H).

#### Ejemplo 3B

(*S*)-(2-(2-((2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00182]** Se agregó Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (114 mg) a una solución de (2-cloropirimidin-4-il)metanol (143 mg) y el Ejemplo 3A (330 mg) en una mezcla de tetrahidrofurano (5,712 ml) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3,26 ml). La reacción se calentó hasta 75 °C durante la noche. La reacción se enfrió luego hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (20 ml) y diclorometano (20 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano adicional (2x 25 ml). Los orgánicos combinados se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por MPLC (Biotage® Isolera, columna de sílice de 10 g, flujo de 37 ml/min), que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo al 0-50 % en heptano durante 20 minutos para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 317,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(2-[[(4*S*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00183]** Una solución del Ejemplo 1Z (100 mg), el Ejemplo 3B (117 mg), trifenilfosfina (97,0 mg) y di-*ter*-butilazodicarboxilato (85 mg) en tolueno (2 ml) se agitó durante la noche. La solución se purificó directamente mediante MPLC (Biotage® Isolera, 10 g de sílice, flujo de 36 ml/min), que se eluyó con un gradiente de CH<sub>3</sub>OH al 0-6 % en diclorometano durante 25 minutos para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1107,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(2-[(2*R*)-2,3-dihidroxiopropoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-

tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00184]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3C por el Ejemplo 1AE en el Ejemplo 1AF. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,43 (s, 1H), 8,87 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,51 - 7,45 (m, 1H), 7,24 - 7,13 (m, 6H), 7,09 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 6,84 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,17 (d, 1H), 4,98 - 4,85 (m, 1H), 4,55 - 4,39 (m, 2H), 4,12 (dd, 1H), 4,01 (dd, 1H), 3,77 (p, 1H), 3,67 (dd, 1H), 3,27 - 3,16 (m, 2H), 3,13 - 2,94 (m, 8H), 2,85 (qd, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,01 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1011,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 3E

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{[2-(2-{[(4*R*)-2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00185]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 3D por el Ejemplo 1AF en el Ejemplo 1AG. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,44 (s, 1H), 8,88 (d, 1H), 8,77 (s, 1H), 7,59 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 7,24 - 7,12 (m, 6H), 7,08 (t, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,28 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,24 - 5,11 (m, 2H), 4,98 - 4,90 (m, 1H), 4,53 - 4,39 (m, 2H), 4,35 - 4,27 (m, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 4,00 (dd, 1H), 3,86 (dd, 1H), 3,64 (dd, 1H), 3,13 - 2,94 (m, 8H), 2,91 - 2,82 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,23 (s, 3H), 1,15 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1051,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4

ácido (7*R*,16*R*,21*S*)-19-cloro-10-{[2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 4A

6-yodotieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona

**[00186]** Se combinaron mediante agitación ácido acético (312 ml), ácido sulfúrico (9,37 ml) y agua (63 ml). Se agregaron secuencialmente tieno[2,3-*d*]pirimidin-4(3*H*)-ona (50 g), ácido periódico (37,4 g) y yodo (75 g), y la mezcla se volvió ligeramente endotérmica. Se agregó un manto calefactor y la mezcla de reacción se incrementó paulatinamente hasta 60 °C. A mitad de camino, la temperatura ascendió hasta 68-69 °C. El manto calefactor se retiró y la temperatura se mantuvo a 70 °C por autocalentamiento durante alrededor de 45 minutos. La mezcla de reacción se enfrió

hasta temperatura ambiente. La suspensión resultante se filtró, se lavó con 5:1 ácido acético:agua (tres veces) y se lavó con dietiléter (cinco veces) para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,80-12,41 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,66 (s, 1H). MS (ESI)  $m/z$  277,9 (M-H) $^-$ .

#### Ejemplo 4B

##### 4-cloro-6-yodotieno[2,3- $d$ ]pirimidina

**[00187]** Se combinaron oxicloruro de fósforo (37 ml) y *N,N*-dimetilanilina (11,5 ml), y se agregó el Ejemplo 4A (25 g) durante unos minutos. La mezcla de reacción se agitó a 105 °C durante 1,5 horas. La suspensión se enfrió hasta 5-10 °C, se filtró y se lavó con heptanos. La torta de filtro en crudo se vertió en agua con hielo con agitación rápida. La mezcla se agitó durante alrededor de 30 minutos, se filtró y se lavó tres veces con agua y tres veces con dietiléter. El material se secó en el lecho de filtración durante la noche para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,89 (s, 1H), 7,95 (s, 1H).

#### Ejemplo 4C

##### 5-bromo-4-cloro-6-yodotieno[2,3- $d$ ]pirimidina

**[00188]** El ejemplo 4B (20,5 g) se recogió en acetonitrilo (173 ml) y se agregó *N*-bromosuccinimida (13,54 g) seguido de complejo de ácido tetrafluorobórico-dietiléter (2 ml). Mientras la mezcla de reacción se agitaba, la temperatura subió lentamente, y alcanzó 25,5 °C después de 30 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Se agregaron 0,4 equivalentes adicionales de *N*-bromosuccinimida seguido de complejo de ácido tetrafluorobórico-dietiléter (2 ml), y la mezcla de reacción se agitó durante 5 horas adicionales. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo a alrededor de 5 °C (interno) y se filtró. El material se lavó con acetonitrilo (dos veces) y se secó en el lecho de filtración durante la noche. El compuesto del título se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (s, 1H).

#### Ejemplo 4D

##### 5-bromo-4-cloro-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3- $d$ ]pirimidina

**[00189]** Se combinaron (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) (7,32 g), di-*ter*-butilo (2',4',6'-triisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (7,47 g), fosfato de tripotasio (181 g), ácido (4-fluorofenil)borónico (89 g) y el Ejemplo 4C (200 g) en un matraz de fondo redondo de 5 l y tres cuellos, equipado con un condensador de agua, termopar/JKEM, agitación

superior y una entrada de gas argón. El material se purgó con argón durante 40 minutos. Se combinaron tetrahidrofurano (1705 ml) y agua (426 ml) en un matraz de fondo redondo de 3 l. Los contenidos se rociaron con argón durante 30 minutos. La mezcla solvente se agregó a través de una cánula hacia el matraz que contenía los sólidos. Se observó un fuerte aumento de la temperatura hasta 37 °C. La temperatura se ajustó hasta 64 °C (interna), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche (16 horas) a 64 °C bajo un flujo de argón positivo ligero. La mezcla de reacción se enfrió hasta 38 °C y se agregaron 200 ml de agua con agitación (superior). La agitación continuó durante 2 horas, y el material se filtró y se lavó con agua. Se obtuvo una segunda cosecha del filtrado y se combinó con la primera cosecha. El material combinado se recogió en tetrahidrofurano caliente (2 l), se agitó con 20 g de gel de tiosílice y 20 g de carbón durante 30 minutos, y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,86 (s, 1H), 7,75-7,58 (m, 2H), 7,22 (t, 2H). MS (ESI) *m/z* 344,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4E

(*R*)-*ter*-butil 3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-((5-bromo-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)propanoato

**[00190]** Un matraz de 1 l que contenía el Ejemplo 1Q (24,03 g) y el Ejemplo 4D (19,08 g) se equipó con una barra agitadora, termopar para monitoreo de temperatura interna y se selló con un tapón de goma. El matraz se purgó con argón, y se agregó *ter*-butanol caliente (262 ml) mediante una cánula. Se agregó carbonato de cesio (51,2 g) en una porción. La reacción se calentó hasta una temperatura interna de 65 °C. Después de cuatro horas a 65 °C, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con metil *ter*-butiléter (100 ml) y se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. La almohadilla de filtro se lavó con acetato de etilo (2 x 100 ml). Los solventes se evaporaron y el material crudo se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La mezcla se lavó con agua (300 ml) y solución de cloruro de sodio acuoso saturado (300 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó en un instrumento Grace Reveleris mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 750 g que se eluyó con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,49 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,32-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 6,91 (d 1H), 6,77 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 5,76 (dd, 1H), 5,07 (d, 1H), 5,04 (d,

1H), 3,49 (dd, 1H), 3,26 (dd, 1H), 1,40 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,11 (s, 3H), 0,10 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  765,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4F

ácido (3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)borónico

**[00191]** Un matraz recubierto de 3 cuellos y 5 l equipado con agitación superior y termopar para monitoreo de temperatura interna se cargó con el Ejemplo 1R (50 g), cloro [(tri-*ter*-butilfosfina)-2-(2-aminobifenil)]paladio(II) (5,78 g), tetrahidroxidiborón (60,7 g) y acetato de potasio (55,4 g) que se habían secado durante la noche al vacío a 50 °C. El matraz se purgó mediante flujo con un barrido de gas N<sub>2</sub> durante 2 horas, y se enfrió hasta que la temperatura interna del material alcanzó -6 °C. Un matraz de fondo redondo de 2 litros secado al horno se cargó con metanol anhidro (1129 ml) y etilenglicol anhidro (376 ml). Los solventes agitados se desgasificaron mediante rociado subsuperficial con gas nitrógeno durante dos horas y se enfriaron hasta -8°C en un baño de hielo/etanol. La mezcla solvente se transfirió al matraz de reacción mediante una cánula durante 10 minutos. La reacción se agitó a -7 °C durante 2,5 horas, se inactivó mediante la adición de agua (1 l) y se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró a través de una almohadilla grande de tierra de diatomeas y la almohadilla del filtro se lavó con 1:1 agua/metanol (2 x 500 ml). El filtrado se concentró en un evaporador rotatorio hasta que se eliminaron aproximadamente 1,5 l de solvente. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se trató con diclorometano (200 ml), y el compuesto del título se recolectó por filtración. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>/óxido de deuterio)  $\delta$  ppm 7,19 (d, 1H), 6,75 (d1H), 2,38 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  412,9 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 4G

(*R*)-*ter*-butil 3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)-2-(((1*S*)-5-(3-cloro-4-hidroxi-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)propanoato

**[00192]** Un matraz de 1 l y 3 cuellos equipado con agitación superior se cargó con el Ejemplo 4E (30,2 g), 4-(di-*ter*-butilfosfino)-*N,N*-dimetilanilina (1,15 g), (tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0)) (1,806 g) y Ejemplo 4F (14,70 g). El matraz se selló con un tapón de goma y se purgó con argón durante 15 minutos. Un matraz de fondo redondo de 500 ml separado y equipado con una barra de agitación magnética se cargó con carbonato de cesio (25,7 g) y se selló con un tapón. El matraz se purgó con argón durante 10 minutos y se agregaron agua (46,9 ml) y 1,4-dioxano (235 ml). El

matraz se desgasificó mediante rociado subsuperficial con agitación durante 30 minutos y los contenidos se transfirieron al matraz de reacción mediante una cánula. La reacción se agitó durante 60 horas y se inactivó mediante la adición de pirrolidina-1-carboditioato de amonio (1,296 g). La reacción se agitó durante 1 hora, momento en el cual se agregaron acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). La mezcla bifásica se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas, y se lavó con acetato de etilo (100 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de cloruro de sodio acuoso saturado, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna flash mediante un sistema Grace Reveleris al usar una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 750 g que se eluyó con un gradiente de 0-30 % de acetato de etilo/heptanos. Las fracciones puras se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,10 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,43-7,38 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 5H), 7,24-7,18 (m, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,80 (d, Hz, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,43 (d, 1H), 5,34 (t, 1H), 5,03 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 1,91 (s, 3H), 1,17 (s, 9H), 0,89 (s, 9H), 0,09 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  827,1 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 4H

##### (S)-3-(aliloxi)-2-hidroxipropil 4-metilbencensulfonato

**[00193]** Un matraz de fondo redondo de 1 l y 3 cuellos equipado con una barra de agitación magnética se cargó con una solución del Ejemplo 1J (45,8 g) en diclorometano (500 ml). Se agregaron secuencialmente 4-dimetilaminopiridina (0,572 g) y *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (60,3 ml). Se agregó cloruro de 4-metilbencen-1-sulfonilo sólido (33 g) en porciones y la reacción se calentó hasta una temperatura interna de 40 °C durante la noche. Tras enfriar hasta temperatura ambiente, se agregó una solución de cloruro de amonio acuoso saturado (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución de cloruro de sodio saturado (200 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de columna flash mediante un Sistema Grace Reveleris al usar una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 750 g que se eluyó con un gradiente de 0-40 % de acetato de etilo/heptanos para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 7,79 (d, 2H), 7,35 (d, 2H), 5,82 (ddt, 1H), 5,22 (dq, ), 5,16 (dq, 1H), 4,10 (dd, 1H), 4,04 (dd, 1H), 3,98 (dd, 1H), 3,94 (dt, 2H), 3,47 (dd, , 1H), 3,43 (dd, 1H), 2,87 (d, 1H), 2,44 (s, 3H). MS

(ESI)  $m/z$  304,0 ( $M+NH_4$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4I

(*R*)-*ter*-butil 2-(((1*S*)-5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3-cloro-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00194]** Un matraz de 3 cuellos de 250 ml secado al horno se cargó con el Ejemplo 4H (3,11 g) y el Ejemplo 4G (5,0 g). El matraz se equipó con una barra de agitación magnética, se selló con tapones de goma y se purgó con un barrido de argón durante 15 minutos. Se agregó tolueno (30 ml) y tras la disolución, el matraz se enfrió en un baño de hielo hasta una temperatura interna de 5 °C. Se agregó trifenilfosfina (3,17 g) y la mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos, momento en el cual se agregó di-*ter*-butil azodicarboxilato (2,78 g). Después de 30 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y el matraz se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se cargó en un embudo Buchner de 400 ml empaquetado con gel de sílice que se había equilibrado con heptanos. El tapón de gel de sílice se eluyó con una mezcla de 1:3 acetato de etilo/heptanos (600 ml), que se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 220 g. Las fracciones puras se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,62 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,46-7,33 (m, 5H), 7,33-7,25 (m, 3H), 7,22 (t, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,67 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,62 (ddt, 1H), 5,31 (dd, 1H), 5,06-4,99 (m, 3H), 4,97 (dq, 1H), 4,69 (dt, 1H), 4,28 (dd, 1H), 4,18 (dd, 1H), 3,73 (dq, 2H), 3,45 (d, 2H), 2,58 (qd, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,15 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,08 (s, 3H), 0,08 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1095,3 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4J

(*R*)-*ter*-butil 2-(((1*S*)-5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3-cloro-2-metilfenil)-6-(4-fluorofenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-hidroxifenil)propanoato

**[00195]** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con el Ejemplo 4I (3,58 g), se selló con un tapón y se purgó con nitrógeno gaseoso durante 10 minutos. Se agregó tetrahidrofurano (23 ml) seguido de ácido acético (0,3 ml). La solución homogénea de agitación se enfrió en un baño de hielo hasta 5 °C de temperatura interna y se agregó por goteo una solución de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (4,75 ml, 1 M) en tetrahidrofurano. Después de 1 hora, la reacción se interrumpió mediante la adición de bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml) y se diluyó con metil *ter*-

butiléter (160 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó secuencialmente con agua y salmuera, luego se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 80 g que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos al 0-60 %. Las fracciones deseadas se recolectaron, se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,78 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,80-7,70 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,24-7,19 (m, 2H), 7,13 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,63 (ddt, 1H), 5,21 (dd, 1H), 5,04 (dq, 1H), 4,98 (ddt, 3H), 4,73 (dt, 1H), 4,29 (dd, 1H), 4,19 (dd, Hz, 1H), 3,75 (q, 1H), 3,74 (q, 1H), 3,48 (d, 2H), 2,59 (dd, 1H), 2,50 (d, 1H), 2,38 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,17 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 981,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4K

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(benciloxi)-19-cloro-1-(4-fluorofenil)-16-(aliloximetil)-20-metil-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00196]** Un matraz de fondo redondo de 500 ml y 3 cuellos secado al horno se cargó con el Ejemplo 4J (3,13 g), se equipó con una barra de agitación magnética y se selló con tapones de goma. El matraz se purgó con un flujo de argón durante 10 minutos. Se agregó *N,N*-dimetilformamida (319 ml) y el material se disolvió con agitación a temperatura ambiente. Se agregó carbonato de cesio (5,19 g) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se agregó acetato de etilo (100 ml) y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Los solventes se concentraron al vacío y el residuo crudo se trató con acetato de etilo (200 ml) y agua (100 ml). Se agregó una solución acuosa 1 M de cloruro de litio (50 ml), y las capas se separaron. La capa orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 120 g que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos al 0-50 %. Las fracciones deseadas se recolectaron, se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (s, 1H), 7,49-7,43 (m, 3H), 7,43-7,36 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 6H), 6,97-6,91 (m, 3H), 6,88 (dd, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,89 (ddt, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,27 (dq, 1H), 5,16 (dq, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,50 (hept, 1H), 4,46-4,41 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 4,01-3,92 (m, 1H), 3,76

(dd, 1H), 3,68 (dd, 1H), 3,62 (dd, 1H), 2,71 (d, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  809,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4L

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(benciloxi)-19-cloro-1-(4-fluorofenil)-16-(hidroximetil)-20-metil-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00197]** Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado al horno se cargó con el Ejemplo 4K (2,23 g), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,318 g), 1,3-dimetilpirimidina-2,4,6-(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (0,946 g), y una barra de agitación magnética, y se selló con un tapón. El matraz se purgó con un flujo de argón durante 15 minutos. Una mezcla de tetrahidrofurano (18 ml) y metanol (9 ml), que se desgasificó por rociado subsuperficial con argón durante 30 minutos, se agregó mediante una cánula. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas, momento en el cual se agregó pirrolidina-1-carboditioato de amonio (0,181 g) y la agitación continuó durante 1 hora. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de tierra de diatomeas, y la almohadilla del filtro se lavó con acetato de etilo (25 ml) y agua (25 ml). Las capas de filtrado se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez con acetato de etilo (25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio (50 ml), se secaron en sulfato de magnesio, y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 80 g que se eluyó con un gradiente de acetato de etilo/heptanos al 0-50 %. Las fracciones puras se recogieron, se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,70 (s, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,44-7,36 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 1H), 7,26-7,14 (m, 5H), 6,98-6,90 (m, 2H), 6,86 (dd, 1H), 5,96 (dd, 1H), 5,52 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,98 (q, 2H), 4,48-4,31 (m, 3H), 3,76 (dd, 1H), 3,69 (ddd, 1H), 3,56 (dt, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,02 (s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  769,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4M

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(benciloxi)-19-cloro-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[[[4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00198]** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con el Ejemplo 4L (1,81 g) y una barra de agitación magnética. Se agregó diclorometano (16 ml) y la mezcla se agitó hasta disolución. Se agregaron secuencialmente 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano

(0,660 g) y cloruro de *p*-toluenosulfonilo (0,673 g). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de etilendiamina (0,079 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se diluyó con diclorometano (20 ml). Se agregó una solución de 1,0 M dihidrógeno fosfato de sodio NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título que se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (s, 1H), 7,84-7,77 (m, 2H), 7,46 (ddd, 4H), 7,44-7,37 (m, 2H), 7,37-7,31 (m, 1H), 7,20 (d, 3H), 7,11-7,04 (m, 1H), 6,94 (d, 1H), 6,92 (d, 1H), 6,87 (dd, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,48 (d, 1H), 5,06 (d, 1H), 4,99 (d, 1H), 4,61-4,49 (m, 1H), 4,39-4,32 (m, 3H), 4,29 (dd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 2,75-2,64 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 923,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4N

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-10-(benciloxi)-19-cloro-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00199]** Un matraz de fondo redondo de 100 ml secado al horno se cargó con el Ejemplo 4M (2,17 g), y una barra de agitación magnética y luego se selló con un tapón de goma. El matraz se purgó con un barrido de gas nitrógeno durante 10 minutos. Se agregaron secuencialmente dimetilformamida (8 ml) y 1-metilpiperazina (8 ml). La reacción se agitó durante 60 horas a temperatura ambiente y 16 horas a 30 °C. La reacción se enfrió en un baño de hielo y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y agua (20 ml). La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se diluyó adicionalmente con agua (80 ml) y acetato de etilo (80 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron secuencialmente con agua y una solución acuosa 0,5 M de cloruro de litio, se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron. El residuo crudo se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 80 g que se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano al 0-10 % para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 3H), 7,43-7,37 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,26-7,13 (m, 5H), 6,93 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 6,91 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 9,0, 2,9 Hz, 2H), 6,01 (dd, *J* = 5,9, 2,3 Hz, 2H), 5,53 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 5,06 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,98 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H), 4,48 (d, *J* = 13,2 Hz, 1H), 4,44 (dd, *J* = 8,2, 5,5 Hz, 1H), 4,32 (dd, *J* = 13,0, 8,4 Hz, 1H), 3,78 (dd, *J* = 16,7, 5,9

Hz, 1H), 2,75-2,68 (m, 1H), 2,60-2,55 (m, 1H), 2,54 (dd,  $J = 13,0, 7,8$  Hz, 1H), 2,31 (d,  $J = 29,0$  Hz, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  851,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4O

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-19-cloro-1-(4-fluorofenil)-10-hidroxi-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00200]** Un reactor Barnstead Hastelloy C de 20 ml se cargó con paladio sobre carbono (0,55 g, 5 % en peso de paladio, húmedo). Se agregó una solución del Ejemplo 4N en tetrahidrofurano (2,5 ml) y el reactor se purgó con argón. La mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno a 25 °C durante 48 horas. La mezcla se filtró, se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía de columna flash en un instrumento Teledyne Isco Combiflash® Rf mediante una columna Teledyne Isco RediSep® Gold de 40 g que se eluyó con un gradiente de metanol/diclorometano al 0-10 % para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,03 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 7,32-7,04 (m, 7H), 6,88 (d, 1H), 6,78-6,51 (m, 2H), 5,91 (dd, 1H), 5,33 (d, 1H), 4,43-4,32 (m, 2H), 4,24 (dd, 1H), 3,65 (dd, 1H), 2,57 (d, 1H), 2,53-2,47 (m, 3H), 2,36-2,25 (m, 8H), 2,24 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,01 (s, 9H). MS (ESI+)  $m/z$  761,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4P

1,4-dioxano-2-carboxamida

**[00201]** En un matraz de recuperación de 1 l, ácido 1,4-dioxan-2-carboxílico (11,0 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se enfrió hasta 3 °C, y se agregó de una vez di(1*H*-imidazol-1-il)metanona (16 g). La mezcla se agitó en frío durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió luego en un baño de agua con hielo durante 15 minutos, se agregó hidróxido de amonio concentrado (16 ml) y la reacción se agitó durante 1 hora. El baño frío se retiró y la reacción se agitó durante 1 hora más. La mezcla se concentró y se dejó en alto vacío durante la noche. El material se recogió en 150 ml de acetato de etilo y 40 ml de HCl 6*N* acuoso. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 4 x 200 ml de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 4Q

metil 1,4-dioxan-2-carbimidato

**[00202]** El ejemplo 4P (12,0 g) se agregó a diclorometano (225 ml), y la mezcla se enfrió mediante un baño de hielo-agua durante 15 minutos. Se agregó

tetrafluoroborato de trimetiloxonio (12,0 g) de una vez. Se dejó que la reacción alcanzara temperatura ambiente durante la noche. Se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (240 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 180 ml). Las capas combinadas de acetato de etilo se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 4R

##### 1,4-dioxan-2-carboximidamida, sal de clorhidrato

**[00203]** El ejemplo 4Q (7,8 g) se disolvió en metanol (115 ml) y se enfrió mediante un baño de agua con hielo durante 15 minutos. Se agregó clorhidrato de amonio (4,5 g). La reacción se agitó fría durante cinco minutos, a temperatura ambiente durante 30 minutos, y finalmente a 70 °C durante la noche. La reacción se enfrió y se concentró, y el residuo se agitó en diclorometano (50 ml) durante 45 minutos, y se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (DCI)  $m/z$  131,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4S

##### (4-(dimetoximetil)-2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidina

**[00204]** A una mezcla del Ejemplo 4R (4,6 g) en etanol (115 ml) se agregó (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (5,4 g) y etóxido de sodio (21 % en peso, 21 ml), y la mezcla se agitó a 70°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con acetato de etilo (150 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (70 ml), las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título, que se sometió a cromatografía en gel de sílice mediante acetato de etilo al 15 % en heptanos como eluyente para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 8,81 (d, 1H), 7,47 (d, 1H), 5,29 (d, 1H), 4,92 (dd, 1H), 4,20 (dd, 1H), 4,05 (d, 1H), 3,95 (m, 1H), 3,79 (m, 2H), 3,74 (d, 1H), 3,42 (s, 6H).

#### Ejemplo 4T

##### (2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00205]** Una mezcla del Ejemplo 4S (2,4 g) en HCl 2 M/ en 1,4-dioxano (1:1, 80 ml) se calentó hasta 50°C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0°C y se agregó hidróxido de sodio concentrado (4,5 ml) para ajustar el pH a 8. Se agregó borohidruro de sodio (0,75 g). La mezcla se agitó durante una hora a 0 °C. La mezcla

se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice, que se eluyó con metanol al 0,5-10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,72 (d, 1H), 7,32 (d, 1H), 4,89 (dd, 1H), 4,78 (d, 2H), 4,19 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 3,93 (m, 1H), 3,84-3,71 (m, 3H), 3,48 (dd, 1H).

#### Ejemplo 4U

##### (2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il)metil metansulfonato

**[00206]** Al Ejemplo 4T (65 mg) en diclorometano (1,6 ml) se agregó trietilamina (60 µL), y la mezcla se enfrió en un baño de agua con hielo durante 15 minutos. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (33 µL) por goteo. La mezcla de reacción se agitó en frío durante 5 minutos y a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, y la solución se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 4V

*ter*-butil (7*R*,16*R*,21*S*)-19-cloro-10-{[2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00207]** Al Ejemplo 4U (59 mg) en dimetilformamida (0,5 ml) se agregó el Ejemplo 4O (120 mg), seguido de carbonato de cesio (103 mg), y la reacción se agitó durante la noche. La mezcla cruda se sometió a cromatografía en una LC preparatoria Reveleris con una columna Luna™ de 250 x 50 mm con acetonitrilo al 10-80 % en TFA acuoso al 0,1 % durante 30 minutos para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros. MS (ESI) *m/z* 939,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 4W

ácido (7*R*,16*R*,21*S*)-19-cloro-10-{[2-(1,4-dioxan-2-il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20-metil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00208]** Al Ejemplo 4V (68 mg) en diclorometano (700 µL) se agregó ácido trifluoroacético (700 µL). La reacción se agitó durante 5 horas. La solución se concentró, se disolvió en 1 ml de dimetilformamida y 0,5 ml de agua, y se purificó mediante cromatografía líquida preparativa en una columna Luna™ de 250 x 50 mm, al usar acetonitrilo al 5-75 % en TFA acuosa al 0,1 % durante 30 minutos, para obtener

el compuesto del título como una mezcla de dos diastereómeros. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,88 (d, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,21 (m, 5H), 7,00 (d, 1H), 6,89 (m, 2H), 6,19 (dd, 1H), 5,70 (d, 1H), 5,20 (dd, 2H), 4,75 (d, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,50 (d, 1H), 4,40 (dd, 1H), 4,02 (d, 1H), 3,98-3,75 (m, 6H), 3,61 (m, 1H), 3,41 (m, 2H), 3,12 (m, 4H), 2,90 (d, 1H), 2,82 (s, 3H), 2,80 (m, 1H), 2,48 (m, 2H), 2,21 (s, 3H). MS (ESI+) *m/z* 883,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 5

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[2-(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 5A

2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-5-bromopiridina

**[00209]** A una solución de (1, 4-dioxan-2-il) metanol (2,4 g) en dimetilsulfóxido (24 ml) se agregó 5-bromo-2-cloropiridina (3,91 g) e hidruro de sodio (0,81 g) a 20 °C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 60°C durante 10 horas bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se diluyó con agua (40 ml) a 25 °C y se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 20 ml) y se secaron en sulfato de sodio. Después de la filtración, el filtrado se concentró para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 20:1) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,15 (d, 1H), 7,63 (dd, 1H), 6,70 (d, 1H) 4,38-4,49 (m, 2H), 3,78-3,85 (m, 2H), 3,59-3,71 (m, 6H), 3,52 (dd, 2H), 3,35 (s, 3H).

#### Ejemplo 5B

ácido (6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-3-il)borónico

**[00210]** A una solución del Ejemplo 5A (4 g) en 1,4-dioxano (200 ml) se agregó acetato de potasio (2,58 g), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloro paladio(II) diclorometano (2,15 g) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bis(1,3,2-dioxaborolano) (5 g) a 20 °C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró a través de tierra de diatomeas. La filtración se concentró para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,51 (br s, 1H), 7,92 (br d, 1H), 6,77 (br d, 1H), 4,35 (br s, 2H), 4,06-3,76 (m, 5H), 3,62-3,45 (m, 2H).

#### Ejemplo 5C

ácido 2-(6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-carboxílico

**[00211]** A una solución de ácido 2-cloropirimidin-4-carboxílico (0,81 g) en 1,4-dioxano (120 ml) y agua (60 ml) se agregó bicarbonato de sodio (0,85 g), tetrakis (trifenilfosfina) paladio(0) (0,58 g) y Ejemplo 5B (8,1 g) a 20 °C. La mezcla de reacción se agitó a 80°C durante 12 horas, se enfrió hasta 20°C y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, D<sub>2</sub>O) δ ppm 8,39 (br s, 1H), 7,70-7,43 (m, 2H), 6,85 (br s, 1H), 4,36-3,38 (m, 9H).

#### Ejemplo 5D

metil 2-(6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirimidina-4-carboxilato

**[00212]** A una solución del Ejemplo 5C (2,8 g) en metanol (84 ml) se agregó H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (0,7 ml) a 20 °C. La reacción se agitó a 80°C durante 2 horas en atmósfera de nitrógeno, se enfrió, se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 10:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,27 (d, 1H), 8,99 (d, 1H), 8,65 (dd, 1H), 7,82 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,43 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 4 H), 3,94-3,63 (m, 5H), 3,55 (dd, 1H).

#### Ejemplo 5E

(*R*)-(2-(6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00213]** A una solución del Ejemplo 5D (1,8 g) en dimetilformamida (27 ml)/metanol (27 ml)/agua (2,7 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,14 g) a 0°C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 100: 1 a 100:13) para proporcionar una mezcla de dos enantiómeros. La mezcla enantiomérica se separó en un instrumento Thar SFC80 de SFC preparativa (Columna: Chiralpak AD-H 250 \* 30 mm i.d. 5 µm, Fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para etanol (hidróxido de amonio al 0,1 %); Gradiente: B%=45 %; Velocidad de flujo: 85 g/minuto; Longitud de onda: 220 nm; Temperatura de columna: 40 °C; Sistema de contrapresión: 100 bar; Tiempo de ciclo: 20 minutos; Cantidad de inyección: 25 mg por inyección) para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica del compuesto del título se asignó arbitrariamente. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (d, 1H), 8,73 (d, 1H),

8,61 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,81 (br s, 2H), 4,47-4,37 (m, 2H), 4,05 (dtd, 1H), 3,94-3,64 (m, 5H), 3,61-3,54 (m, 2H).

#### Ejemplo 5F

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00214]** Una mezcla del Ejemplo 1Z (40 mg), el Ejemplo 5E (30 mg) y Ph<sub>3</sub>P (38,9 mg) en un vial de 4 ml se purgó con gas nitrógeno durante 20 minutos. Se agregó tetrahidrofurano (1 ml). La suspensión se agitó durante 2 minutos y se sometió a sonicación durante 2 minutos. Se agregó tolueno (1 ml). La mezcla se agitó durante 3 minutos y se agregó (*E*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-tetrametil-diazeno-1,2-dicarboxamida (29,8 mg). La mezcla de reacción se calentó a 50°C durante la noche, se enfrió, se diluyó con diclorometano, se cargó en una columna de gel de sílice y se eluyó con metanol al 0-10 % en diclorometano para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 5G

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00215]** El ejemplo 5F (48 mg) en diclorometano (4,5 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,5 ml) durante la noche y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con una solución de agua de bicarbonato de sodio y salmuera/agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa en un sistema ACCQPrep HP125 (Columna: Luna™ de 10 μm C18(2) 100Å, 250 x 50 mm), que se eluyó con acetonitrilo al 40-70 % en acetato de amonio 5 mM para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,11 (d, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,58 (dd, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,25-7,08 (m, 3H), 6,98 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,19 (t, 1H), 5,84 (d, 1H), 5,30-5,13 (m, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,49-4,26 (m, 4H), 3,90 (ddt, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,77 (dd, 1H), 3,70-3,58 (m, 3H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,55-3,40 (m, 5H), 3,02-2,90 (m, 1H), 2,74-2,59 (m, 2H), 2,47-2,24 (m, 3H), 2,16 (s, 2H), 1,97 (d, 5H). MS (ESI) *m/z* 1036,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 6

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[*(2S)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-

il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-  
7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 6A

(*S*)-(2-(6-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00216]** A una solución del Ejemplo 5D (1,8 g) en dimetilformamida (27 ml)/metanol (27 ml)/agua (2,7 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,14 g) a 0°C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 25°C durante 10 horas en atmósfera de nitrógeno. La reacción se inactivó mediante la adición de agua (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo : acetato de etilo = 100: 1 a 100:13) para proporcionar una mezcla de dos enantiómeros. La mezcla enantiomérica se separó en un instrumento Thar SFC80 de SFC preparativa (Columna: Chiralpak AD-H 250 \* 30 mm i.d. 5 µm; fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para acetato de etilo (hidróxido de amonio al 0,1 %); gradiente: B%=45 %; velocidad de flujo: 85 g/minuto; longitud de onda: 220 nm; temperatura de columna: 40°C; contrapresión del sistema: 100 bar; tiempo de ciclo: 20 minutos; cantidad de inyección: 25 mg por inyección) para proporcionar el compuesto del título. La estereoquímica del compuesto del título se asignó arbitrariamente. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 9,23 (d, 1H), 8,73 (d, 1H), 8,61 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,91 (d, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,49-4,37 (m, 2H), 4,05 (dtd, 1H), 3,95-3,63 (m, 5H), 3,61-3,54 (m, 2H).

#### Ejemplo 6B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[2(*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-  
7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00217]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 6A.

#### Ejemplo 6C

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(6-[[2(*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]piridin-3-il)pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-  
7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00218]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G

mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 6B.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,03 (d, 1H), 8,78 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (dd, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,16-7,08 (m, 2H), 7,06 (ddd, 2H), 6,90 (d, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,15 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,18 (d, 1H), 5,11 (d, 1H), 4,79 (p, 1H), 4,37 (d, 2H), 4,24 (qd, 2H), 3,83 (dddd, 1H), 3,75 (dd, 1H), 3,69 (dd, 1H), 3,63-3,51 (m, 3H), 3,47-3,39 (m, 1H), 3,34 (dd, 1H), 2,93-2,85 (m, 1H), 2,62 (dd, 1H), 2,56 (dd, 1H), 2,37 (s, 7H), 2,14 (s, 3H), 1,90 (d, 6H).

#### Ejemplo 7

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 7A

(*S*)-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00219]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol por (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol en el Ejemplo 2A.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 7,59 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 3,96 (d, 2H), 3,87-3,73 (m, 3H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,51-3,46 (m, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 1,26 (s, 12H). MS (ESI)  $m/z$  338,1 ( $\text{M}+\text{NH}_4$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 7B

(*S*)-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00220]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 7A por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,81 (d, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,41 (d, 1H), 7,07 (d, 2H), 5,65 (t, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,92-3,76 (m, 3H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,54-3,48 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  303,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 7C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00221]** El Ejemplo 1Z (50 mg), el Ejemplo 7B (37 mg) y la trifenilfosfina (49 mg) se disolvieron en tolueno (0,3 ml) y tetrahidrofurano (0,3 ml). Se agregó (*E*)- $N^1,N^1,N^2,N^2$ -tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida (32 mg), y la solución se agitó y calentó a 50 °C durante 90 minutos. La solución se enfrió y el solvente se eliminó al vacío. El material

se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. MS (ESI)  $m/z$  1093,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 7D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-[4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil}pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00222]** El Ejemplo 7C (66 mg) se disolvió en diclorometano (0,3 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (0,35 ml) y la solución se agitó durante la noche. El solvente se eliminó al vacío. El material se recogió en dimetilformamida (1 ml) y agua (1 ml). La solución se neutralizó con un mínimo de NaOH acuoso 1 M y se purificó por fase inversa con acetonitrilo al 30-100 % en agua (con acetato de amonio 10 mM) durante 40 minutos en un Grace Reveleris equipado con una columna Luna™: C18(2), 100 Å, 250 x 50 mm. Las fracciones del producto se agruparon, se congelaron y se colocaron en un liofilizador. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,81 (d, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,33 (d, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,20-7,17 (m, 2H), 7,13-7,10 (m, 2H), 7,06 (d, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,19 (q, 2H), 4,92 (m, 1H) 4,48-4,38 (m, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,84 (d, 1H), 3,80-3,74 (m, 1H), 3,70-3,57 (m, 3H), 3,53-3,45 (m, 2H), 2,96 (d, 2H), 2,71-2,62 (m, 3H), 2,46 (m, 2H) 2,36 (m, 4H) 2,15 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 8

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-[4-{{(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil}-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 8A

(*S*)-*ter*-butil 4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-carboxilato

**[00223]** A una solución de *ter*-butilo 4-fluoro-4-(hidroximetil)piperidina-1-carboxilato (200 mg) en dimetilformamida (2,8 ml) a 0 °C se agregó hidruro de sodio (43 mg, 60 % de dispersión de aceite), y la reacción se dejó agitar durante 15 minutos. Se agregó (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (410 mg), y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de gel de sílice de 24 g

que se eluyó con acetato de etilo al 0-45 % en heptanos para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,82-3,36 (m, 12H), 3,26 (dd, 1H), 2,99 (br s, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,63-1,46 (m, 2H), 1,39 (s, 9H).

#### Ejemplo 8B

##### (S)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluoropiperidina

**[00224]** A una solución del Ejemplo 8A (90 mg) en diclorometano (500 µL) se agregó ácido trifluoroacético (260 µL), y la reacción se dejó en reposo durante 2 horas. La reacción se concentró para obtener el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 8C

##### (S)-(2-(4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluoropiperidin-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00225]** Una solución del Ejemplo 8B (89 mg), (2-cloropirimidin-4-il)metanol (30 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (190 µL) en acetonitrilo (540 µL) se agitó a 80 °C durante 2,5 °C horas y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 12 g que se eluyó con acetato de etilo al 10-80 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,33 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,44-5,36 (m, 1H), 4,47-4,31 (m, 4H), 3,74-3,37 (m, 10H), 3,30-3,13 (m, 3H), 1,86-1,73 (m, 2H), 1,70-1,48 (m, 2H).

#### Ejemplo 8D

##### *ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00226]** A un vial que contiene el Ejemplo 1Z (40 mg), el Ejemplo 8C (25 mg) y trifenilfosfina (39 mg) en tolueno (120 µL) y tetrahidrofurano (120 µL) se agregó *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) y la reacción se agitó a 50°C durante 2 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 4 g que se eluyó con metanol al 0-7 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,74 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,28-7,13 (m, 5H), 6,92-6,77 (m, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,02 (dd, 1H), 5,67 (dd, 1H), 5,03-4,83 (m, 2H), 4,80-4,69 (m, 1H),

4,53-4,34 (m, 3H), 3,75-3,35 (m, 12H), 3,29-3,17 (m, 3H), 2,86 (d, 1H), 2,80 (s, 3H), 2,73-2,59 (m, 2H), 2,43-2,21 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,90 (s, 3H), 1,87-1,75 (m, 2H), 1,73-1,50 (m, 2H), 1,06 (s, 9H).

#### Ejemplo 8E

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluoropiperidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00227]** A una solución del Ejemplo 8D (44 mg) en diclorometano (190  $\mu$ L) se agregó ácido trifluoroacético (190  $\mu$ L), y la reacción se agitó durante 5 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm) (5-85 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,73 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,23-7,09 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 6,25-6,17 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,01-4,81 (m, 3H), 4,49-4,35 (m, 4H), 3,73-3,36 (m, 12H), 3,30-3,17 (m, 5H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 3H), 2,59-2,33 (m, 6H), 2,25 (s, 3H), 1,97 (s, 6H), 1,86-1,74 (m, 2H), 1,71-1,50 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1074,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 9

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 9A

fenil(vinil)selano

**[00228]** A una solución de 1,2-difenildiselano (7 g) en tetrahidrofurano (75 ml) a 0 °C se agregó bromuro de vinilmagnesio (49,3 ml, 1 M en tetrahidrofurano) durante 25 minutos, y la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se diluyó lentamente con agua con enfriamiento en baño de agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 120 g que se eluyó con heptanos para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm 7,57-7,49 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,91-

6,79 (m, 1H), 5,83-5,75 (m, 1H), 5,60-5,50 (m, 1H).

#### Ejemplo 9B

(vinilselenonil)benceno

**[00229]** A una solución del Ejemplo 9A (1,2 g) en tetrahidrofurano (120 ml) se agregó fosfato de potasio dibásico (3,4 g) y hexahidrato de monoperoxifalato de magnesio (8,1 g), y la reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con carbonato de sodio acuoso al 10 % seguido de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,01-7,91 (m, 2H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,08-6,90 (m, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 6,48-41 (m, 1H).

#### Ejemplo 9C

2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00230]** A una solución del Ejemplo 14G (480 mg) en diclorometano (6,1 ml) a temperatura ambiente se le agregó hidruro de sodio (66 mg, dispersión de aceite al 60 %), y la reacción se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución del Ejemplo 9B (400 mg) en diclorometano (3 ml), y la reacción se agitó durante 5 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 24 g que se eluyó con acetato de etilo al 20-75 % en heptanos para obtener el compuesto del título como una mezcla de isómeros. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75 (d, 1H), 7,68-7,60 (m, 4H), 7,51-7,38 (m, 7H), 4,72 (s, 2H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,64-3,50 (m, 3H), 3,47-3,38 (m, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 1H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,59-1,46 (m, 2H), 1,29-1,19 (m, 2H), 1,05 (s, 9H).

#### Ejemplo 9D

(2-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00231]** A una solución del Ejemplo 9C (370 mg) en tetrahidrofurano (2,2 ml) y metanol (1,1 ml) se le agregó fluoruro de cesio (500 mg), y la reacción se dejó agitar durante la noche. La reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo, se filtró en tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 12 g que se eluyó con metanol al 0-6,5 % en diclorometano para obtener la mezcla de enantiómeros (160 mg). La mezcla se purificó por SFC quiral mediante una

columna Chiralpak AD-H (30 x 250 mm, 5 micrómetros) para obtener el compuesto del título en alto exceso enantiomérico (>95 %). La SFC analítica del compuesto del título mediante una columna Chiralpak AD-H (metanol al 5-50 % durante 10 minutos) dio un tiempo de retención de 4,43 minutos. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,49 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,49-3,34 (m, 3H), 3,29-3,20 (m, 2H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 2H). [α]<sub>D</sub> = -7° (c 1,0, CHCl<sub>3</sub>).

#### Ejemplo 9E

**[00232]** El compuesto del título se obtuvo a partir de la separación por SFC descrita en el Ejemplo 9D. La SFC analítica del compuesto del título mediante una columna Chiralpak AD-H (metanol al 5-50 % durante 10 minutos) dio un tiempo de retención de 4,93 minutos. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (d, 1H), 7,35 (d, 1H), 5,56 (br s, 1H), 4,50 (s, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,65-3,51 (m, 3H), 3,49-3,20 (m, 5H), 2,78-2,67 (m, 1H), 2,11-2,00 (m, 2H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,66-1,50 (m, 2H), 1,33-1,16 (m, 2H).

#### Ejemplo 9F

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00233]** El Ejemplo 9D (30 mg) y el Ejemplo 1Z (26 mg) se azeotroparon con tolueno/tetrahidrofurano tres veces. El residuo se recogió en tolueno (80 µL) y tetrahidrofurano (80 µL), y se agregaron trifenilfosfina (25 mg) seguido de *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (17 mg). La reacción se calentó hasta 50°C durante 7 horas y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró en tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 4 g que se eluyó con metanol al 1,5-10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1099,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 9G

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00234]** A una solución del Ejemplo 9F (33 mg) en diclorometano (150 µL) se agregó

ácido trifluoroacético (150 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el material crudo después de liofilización. El material crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 4 g que se eluyó con metanol al 10-25 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, metanol-*d*<sub>4</sub>) δ 8,66 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,60 (d, 1H), 7,16 – 7,07 (m, 2H), 7,04 – 6,94 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 2H), 6,17 (dd, 1H), 6,08 (d, 1H), 5,10 (s, 3H), 4,59 – 4,48 (m, 3H), 4,36 (d, 1H), 3,81 – 3,74 (m, 2H), 3,73 – 3,63 (m, 4H), 3,61 – 3,43 (m, 3H), 3,42 – 3,33 (m, 2H), 3,06 (dd, 1H), 2,93 – 2,67 (m, 9H), 2,57 (s, 3H), 2,20 – 2,12 (m, 5H), 2,06 – 1,97 (m, 5H), 1,79 – 1,66 (m, 2H), 1,42 – 1,27 (m, 2H), no se observó CO<sub>2</sub>H intercambiable. MS (ESI) *m/z* 1041,0 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piperidin-1-il}pirimidin-4-il]metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 10A

*ter*-butil (*R*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piperidin-1-carboxilato

**[00235]** Se disolvió (S)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (160 mg) en diclorometano (6 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se agregó trietilamina (0,217 ml). Se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,116 ml) por goteo. La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente. Después de dos horas, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (3 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera (5 ml). Las capas acuosas se combinaron y se extrajeron de nuevo con diclorometano (10 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se filtraron. El solvente se eliminó al vacío. El material se recogió en tetrahidrofurano (1 ml) y se agregó a una solución de *ter*-butil 4-hidroxipiperidin-1-carboxilato (300 mg) e hidruro de sodio (60 %, 71,5 mg) que se había agitado previamente durante 15 minutos en tetrahidrofurano (7 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se inactivó con unas gotas de cloruro de amonio acuoso saturado. El solvente se eliminó al vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml), se lavó con agua (2 ml), se lavó con salmuera (2 ml), se secó con sulfato de sodio

anhidro, se filtró y se concentró. El material se usó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,70 (d, 1H), 4,19 (q, 1H), 3,814-3,74 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,52-3,45 (m, 1H), 3,20 (s, 2H), 2,95 (m, 2H), 1,71-1,65 (m, 2H), 1,28-1,20 (m, 2H), 1,40 (s, 9H), 1,41 (m, 1H).

#### Ejemplo 10B

(*R*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piperidina

**[00236]** El Ejemplo 10A (448 mg) se disolvió en diclorometano (1 ml). Se agregó ácido trifluoroacético (2 ml) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El solvente se eliminó al vacío, y el material se continuó en la siguiente etapa como la sal de ácido trifluoroacético sin purificación.

#### Ejemplo 10C

(*R*)-(2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)piperidin-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00237]** (2-cloropirimidin-4-il)metanol (170 mg), el Ejemplo 10B (469 mg) y trietilamina (595 mg) se disolvieron en acetonitrilo (6,5 ml). La solución se calentó hasta 80 °C durante cuatro horas. La solución se enfrió, se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con un gradiente de acetato de etilo al 30-100 % en heptanos. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (d, 1H), 6,67 (d, 1H), 5,36 (t, 1H), 4,70 (d, 1H), 4,34 (d, 2H), 4,26 (dt, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 1H), 3,21 (m, 2H), 1,75 (m, 4H), 1,29 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 310,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10D

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00238]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 10C por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI) *m/z* 1100,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 10E

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)piperidin-1-il]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00239]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 10D por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (bs, 1H), 8,31 (d, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 7,15-7,08 (m, 2H), 6,79-6,64 (m, 4H),

6,13 (m, 1H), 5,88 (bs, 1H), 4,92 (m, 4H), 4,43 (m, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,47-3,42 (m, 2H), 2,93 (m, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,47 (m, 4H), 2,40-2,28 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,92-1,90 (m, 4H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,43-1,32 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  1044,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[1-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclobutil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 11A

1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclobutancarbonitrilo

**[00240]** 1-(hidroximetil)ciclobutancarbonitrilo (2 g) se disolvió en diclorometano (36 ml) y se agregaron imidazol (2,45 g) y *ter*-butildimetilclorosilano (3,53 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 80 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 0-15 %) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  226,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11B

1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclobutancarboximidamida

**[00241]** Se agregó lentamente una solución 2 M de trimetilaluminio en tolueno (15,37 ml) a una suspensión agitada magnéticamente de cloruro de amonio (1,645 g) en tolueno (38,0 ml) a 0 °C. Después de la adición, se retiró el baño de agua helada y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que cesó la evolución de gas. Se agregó el Ejemplo 11A (3,85 g) como una solución de tolueno (20 ml) y la mezcla se agitó a 80°C en nitrógeno durante 12 horas, se enfrió con un baño de agua con hielo, se inactivó cuidadosamente con 100 ml de metanol y se agitó a temperatura ambiente por 2 horas. El material se eliminó por filtración y se lavó con metanol. El filtrado combinado se concentró para obtener el compuesto del título crudo. MS (APCI)  $m/z$  243,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11C

2-(1-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)ciclobutil)-4-(dimetoximetil)pirimidina

**[00242]** Ejemplo 11B (4,12 g) y 4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (5,89 g) se recogieron en etanol (24 ml) y se agregó una solución de etanol al 21 % de etóxido de sodio (33,1 g) que calentó la reacción suavemente. La mezcla se calentó a 80°C

durante 15 horas y se enfrió nuevamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se concentró, se agregó bicarbonato de sodio acuoso saturado (150 ml) y la mezcla se agitó durante 2 minutos. La mezcla se vertió en un embudo de separación de 250 ml y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron y la solución resultante se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 40 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 5-80 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  353,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11D

(1-(4-(dimetoximetil)pirimidin-2-il)ciclobutil)metanol

**[00243]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 11C (11,3 g) en 100 ml de tetrahidrofurano se agregaron 96 ml de fluoruro de tetra *n*-butilamonio 1 molar y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se concentró en gel de sílice y la purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 220 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 30-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  239,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11E

(*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metil metansulfonato

**[00244]** Una mezcla de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (500 mg) y trietilamina (1,7 ml) en 10 ml de diclorometano se agitó a 0 °C y se agregó cloruro de metanosulfonilo (0,5 ml) por goteo. Una vez completada la adición, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se concentró en gel de sílice y la purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 40 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 30-100 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 4,24-4,13 (m, 2H), 3,81-3,71 (m, 3H), 3,67-3,56 (m, 2H), 3,51-3,42 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 1H), 3,19 (s, 3H).

#### Ejemplo 11F

(*S*)-2-(1-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclobutil)-4-(dimetoximetil)pirimidina

**[00245]** A una solución en agitación del Ejemplo 11D (400 mg) y el Ejemplo 11E (659 mg) en 16 ml de acetonitrilo se agregó lentamente hidruro de sodio (81 mg, 60 % en aceite mineral) y la mezcla se agitó a 45°C durante la noche. Después de enfriar hasta

temperatura ambiente, se agregaron unas gotas de cloruro de amonio acuoso saturado y la mezcla se concentró en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 40 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 10-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  339,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11G

(S)-2-(1-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclobutil)pirimidin-4-carbaldehído

**[00246]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 11F (480 mg) en tetrahidrofurano (9 ml) se le agregó HCl acuoso 6 molar (8,5 ml) y la mezcla se agitó a 55°C durante 5 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con cinco porciones de diclorometano, y las capas orgánicas se combinaron y se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 24 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 20-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  293,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11H

(S)-2-(1-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclobutil)pirimidin-4-il)metanol

**[00247]** Al Ejemplo 11G (315 mg) en 7 ml de tetrahidrofurano se agregó borohidruro de sodio (82 mg) en una porción seguido de 2 ml de metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se inactivó mediante la adición cuidadosa de 5 ml de solución de cloruro de amonio acuoso saturado y se agitó durante 15 minutos adicionales. La mezcla resultante se vertió en un embudo de separación que contenía 15 ml de agua y se extrajo con 3 porciones de diclorometano. La capa orgánica combinada se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco mediante una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 24 g (que se eluyó con solvente A = 2:1 acetato de etilo:etanol; solvente B = heptano, 10-80 % de A a B) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  295,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11I

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[1-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclobutil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-

metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00248]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 11H (54,5 mg), el Ejemplo 1Z (75 mg) y trifenilfosfina (51,0 mg). El vial se bloqueó con un tapón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó tolueno (1 ml) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. A la mezcla en agitación, se agregó (*E*)-di-*ter*-butil diazeno-1,2-dicarboxilato (42,7 mg) en una porción. El vial se tapó con un tapón y la mezcla en agitación se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. La agitación continuó a 0°C durante 10 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró en gel de sílice y la purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 12 g (que se eluyó con metanol/diclorometano al 0-20 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 1087,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 11J

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[1-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclobutil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00249]** A una solución del Ejemplo 11I (77 mg) en diclorometano (0,75 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0,75 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y se concentró. El residuo crudo se volvió a disolver en 2 ml de acetonitrilo y se purificó directamente mediante LC preparativa de fase inversa mediante un sistema Gilson 2020 (Luna™, C-18, columna de 250 x 50 mm, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; 5-75 % de gradiente de B a A a 75 ml/minuto, gradiente de 30 minutos) para proporcionar el compuesto del título como una sal de ácido trifluoroacético. El material obtenido se trató con bicarbonato de sodio acuoso saturado y diclorometano y se vertió en un embudo de separación. La mezcla se separó entre dos fases. La capa orgánica se retiró y la capa acuosa se lavó con dos porciones más de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 1029,3 (M+H)<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,24-7,08 (m, 4H), 6,86 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,11 (q, 2H), 4,87 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67-3,45 (m, 5H), 3,41-3,32 (m, 2H), 3,26 (dd, 1H), 3,16-3,05 (m,

1H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,77-2,60 (m, 2H), 2,57-2,36 (m, 11H), 2,24 (s, 3H), 2,18-2,06 (m, 2H), 2,04-1,89 (m, 7H), 1,87-1,69 (m, 1H).

#### Ejemplo 12

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-(((2*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil]azetidin-1-il}pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 12A

*ter*-butil (S)-3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-carboxilato

**[00250]** *ter*-butil 3-(hidroximetil)azetidin-1-carboxilato (400 mg) se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (10 ml) y se enfrió a 0°C. Se agregó hidróxido de sodio (123 mg, 50 %) y la mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 1 hora. Se agregó por goteo (S)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (873 mg) disuelto en *N,N*-dimetilformamida (10 ml). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua y diclorometano. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo se realizó en una columna de gel de sílice (12 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 232,1 (M-*ter*-Bu)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12B

(S)-3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin 2,2,2-trifluoroacetato

**[00251]** El Ejemplo 12A (178 mg) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,48 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. Se analizó una alícuota mediante LC/MS que indicó la conversión completa. La mezcla de reacción se concentró a temperatura ambiente y se codestiló con tres veces diclorometano para proporcionar el compuesto del título crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4,54 (d, 1H), 4,39-4,31 (m, 2H), 4,19-4,13 (m, 1H), 4,09-4,04 (m, 1H), 3,95-3,76 (m, 5H), 3,71-3,63 (m, 2H), 3,61 (d, 1H), 3,54-3,46 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 188,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12C

(S)-(2-(3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00252]** Se disolvieron (2-cloropirimidin-4-il)metanol (50 mg), Ejemplo 12B (93 mg) y

trietilamina (0,19 ml) en dioxano (4 ml). La mezcla de reacción se calentó en el microondas hasta 80°C y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió y se diluyó con diclorometano. La capa orgánica se lavó con agua, se secó en sulfato de sodio y se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (12 g, metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,23 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,23 (dd, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,81-3,68 (m, 8H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,51 (dd, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,41 (dd, 1H), 3,01-2,94 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 296,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12D

(S)-(2-(3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)metil metansulfonato **[00253]** El Ejemplo 12C (0,03 g) y la trietilamina (0,04 ml) se disolvieron en diclorometano (0,90 ml) y se enfriaron hasta 0°C mediante un baño de hielo. Se agregó cloruro de metanosulfonilo (8,27 µl) y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Se agregó salmuera a la mezcla de reacción y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó con diclorometano, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título crudo, que se usó directamente en la siguiente etapa. MS (ESI) *m/z* 374,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12E

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil)azetidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00254]** Ejemplo 12D (33 mg), Ejemplo 1Z (40 mg), carbonato de cesio (36 mg) y *N,N*-dimetilformamida (200 µL) se combinaron bajo una atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregó por goteo solución acuosa de bicarbonato de sodio (5 %) y diclorometano. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. La fase orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 1087,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 12F

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]azetidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00255]** El Ejemplo 12E (51 mg) se disolvió en diclorometano (470  $\mu$ L) y se agregó ácido trifluoroacético (470  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, se disolvió en metanol, se diluyó con agua y se liofilizó. El material crudo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5  $\mu$ m, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, 3H), 6,16 (b, 1H), 5,83 (b, 1H), 4,97-4,86 (m, 3H), 4,46-4,40 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,75-3,17 (m, 16H), 2,95-2,85 (m, 3H), 2,72-2,36 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 1030,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]azetidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 13A

*ter*-butil (*R*)-3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-carboxilato

**[00256]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12A, mediante la sustitución de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato con (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato. MS (ESI) *m/z* 232,1 (M-*ter*-Bu)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13B

(*R*)-3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin 2,2,2-trifluoroacetato

**[00257]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12B mediante la sustitución del Ejemplo 13A por el Ejemplo 12A. MS (ESI) *m/z* 188,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13C

((*R*)-(2-(3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00258]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12C mediante la sustitución del Ejemplo 13B por el Ejemplo 12B.  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, cloroformo-*d*)  $\delta$  ppm 8,24 (d, 1H), 6,44 (d, 1H), 4,57 (d, 2H), 4,23 (dd, 2H), 3,90 (dd, 2H), 3,81-3,67 (m, 8H), 3,61 (ddd, 1H), 3,53-3,49 (m, 1H), 3,45 (dd, 1H), 3,41 (dd,

1H), 3,01–2,95 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  296,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13D

(*R*)-(2-(3-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)azetidin-1-il)pirimidin-4-il)metil metansulfonato  
**[00259]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12D mediante la sustitución del Ejemplo 13C por el Ejemplo 12C. MS (ESI)  $m/z$  374,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13E

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil)azetidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00260]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 12E mediante la sustitución del Ejemplo 13D por el Ejemplo 12D. MS (APCI)  $m/z$  1086,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 13F

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[3-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil)azetidin-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00261]** El Ejemplo 13E (35 mg) se disolvió en diclorometano (325  $\mu$ L) y se agregó ácido trifluoroacético (325  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó durante 5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a temperatura ambiente. El residuo se disolvió en metanol, se diluyó con agua y se liofilizó. El material crudo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5  $\mu$ m, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,72 (s, 1H), 8,29 (d, 1H), 7,21-7,12 (m, 4H), 6,80-6,71 (m, 3H), 6,17 (b, 1H), 5,82 (b, 1H), 4,97-4,86 (m, 3H), 4,46-4,43 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,75-3,16 (m, 16H), 2,94-2,84 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,54-2,32 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (APCI)  $m/z$  1030,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-({(1*r*,4*r*)-4-[(1,3-dioxolan-4-il)metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 14A

##### 4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloropirimidina

**[00262]** A una solución de (2-cloropirimidin-4-il) metanol (3,8 g) y *ter*-butilclorodifenilsilano (7,23 g) en *N,N*-dimetilformamida (30 ml) se agregó imidazol (3,58 g). La mezcla se agitó en nitrógeno a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y acetato de etilo (400 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 220 g y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  383,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14B

##### 4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)pirimidina

**[00263]** A una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]dec-7-en-8-il)-1,3,2-dioxaborolano (7,30 g) y el Ejemplo 14A (10,5 g) en tetrahidrofurano (120 ml) se agregó Pd(Ph<sub>3</sub>P)<sub>4</sub> (tetrakis((trifenilfosfina)paladio(0), 1,58 g) y NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado (60 ml). La mezcla se agitó bajo nitrógeno a 70°C durante la noche. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (120 ml) y acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio y se filtró. La evaporación del solvente produjo el producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 220 g y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en heptano para producir 11,8 g de producto. MS (ESI)  $m/z$  487,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14C

##### 4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-(1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)pirimidina

**[00264]** A una solución del Ejemplo 14B (10 g) en tetrahidrofurano (120 ml) se agregó Pd/C (10 %, 1,5 g). La mezcla se agitó en hidrógeno (25 psi) a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se filtró y se concentró al vacío para obtener el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  489,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14D

##### 4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohexanona

**[00265]** A una solución del Ejemplo 14C (10 g) en acetona (70 ml) y agua (30 ml) se agregó toluenosulfonato de piridinio (1,5 g). La mezcla se agitó en reflujo durante 16 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se diluyó con agua (120 ml) y acetato de etilo (600 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron el producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 220 g y se eluyó con

acetato de etilo al 20 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  445,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14E

(1*r*,4*r*)-4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohexanol

**[00266]** A una solución del Ejemplo 14D (2,2 g) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó borohidruro de sodio (0,56 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y acetato de etilo (300 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 120 g y se eluyó con acetato de etilo al 40 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  447,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14F

2-(((1*r*,4*r*)-4-(aliloxi)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00267]** A una suspensión de NaH (dispersión de aceite al 60 %, 660 mg) en tetrahidrofurano (20 ml), se agregó por goteo una solución del Ejemplo 14E (600 mg) en tetrahidrofurano (5 ml) a temperatura ambiente y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora bajo nitrógeno. A la mezcla, se agregó bromuro de alilo (406 mg). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron el producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  487,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14G

3-(((1*r*,4*r*)-4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohexil)oxi)propano-1,2-diol

**[00268]** A una solución del Ejemplo 14F (340 mg) en *ter*-butanol (5 ml) y agua (5 ml) a 0 °C se agregó AD-Mix-alfa (1,4 g). La suspensión resultante se agitó a 0 °C durante 4 horas, y a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se inactivó con sulfito de sodio y se extrajo con acetato de etilo (tres veces, 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  521,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14H

2-(((1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00269]** A una solución del Ejemplo 14G (460 mg) en diclorometano (10 ml) se agregó dimetoximetano (672 mg) e hidrato de ácido *para*-toluenosulfónico (168 mg). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 días. La mezcla se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó con agua y salmuera y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron el producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 20 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 533,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14I

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,3-dioxolan-4-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00270]** A una solución del Ejemplo 14H (50 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) se agregó fluoruro de cesio (120 mg) y metanol (1 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se evaporó al vacío y el residuo se trituyó con heptano (30 ml) para eliminar el material no polar. El residuo se trituyó con acetato de etilo (30 ml). La evaporación del solvente produjo el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 295,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14J

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,3-dioxolan-4-il)metoxi]ciclohexil)pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00271]** A un vial de 4 ml que contenía el Ejemplo 1Z (50 mg), el Ejemplo 14I (28 mg) y trifenilfosfina (52,5 mg) se agregó tolueno (500 µL) y tetrahidrofurano (500 µL) seguido de (*E*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-tetrametildiazen-1,2-dicarboxamida (34,5 mg). La mezcla se purgó con argón durante 3 minutos y se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), se cargó en una columna de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en heptano (1L) seguido por 5 % (amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano (1L) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1085,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 14K

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-[(1,3-dioxolan-4-il)metoxi]ciclohexil)pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00272]** A una solución del Ejemplo 14J (89 mg) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6

horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en N,N-dimetilformamida (3 ml) y se cargó en HPLC (sistema Gilson 2020, Luna™ C-18, columna de 250 x 50 mm, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; 20-75 % de gradiente de B a A a 70 ml/minuto en 35 minutos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (s, 1H), 8,67 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,13 (dt, 6H), 6,80 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,18 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,05 (q, 3H), 4,85 (s, 3H), 4,75 (s, 1H), 4,40 (d, 3H), 4,07 (p, 1H), 3,92-3,84 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,79-2,58 (m, 4H), 2,18 (s, 4H), 2,08-2,01 (m, 3H), 1,57 (qd, 3H), 1,25 (qd, 3H). MS (ESI) *m/z* 1029,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[(1*s*,4*s*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 15A

2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00273]** A una solución agitada del Ejemplo 14G (740 mg) en diclorometano (10 ml) se agregó NaH (102 mg) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 10 minutos. Se agregó una solución del Ejemplo 9B (400 mg) en diclorometano (5 ml) a la mezcla y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se inactivó con cloruro de amonio acuoso, se extrajo con acetato de etilo (dos veces, 200 ml), se lavó con agua y salmuera, y se secó en sulfato de sodio. La filtración y la evaporación del solvente produjeron producto crudo que se purificó mediante cromatografía de columna, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en heptano para producir el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 547,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15B

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00274]** A una solución del Ejemplo 15A (430 mg) en tetrahydrofurano (5 ml) se agregó metanol (5 ml) y fluoruro de cesio (0,6 g). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Los solventes se evaporaron al vacío y el residuo se trituró primero con 50 ml de heptano y con acetato de etilo (3 x 30 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se concentraron al vacío para obtener el producto crudo que se cargó en una columna RediSep® Gold de 220 g y se eluyó con metanol al 5 % en diclorometano (500 ml) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z*

309,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{(1*s*,4*s*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00275]** A un vial de 4 ml que contiene el Ejemplo 1Z (50 mg), el Ejemplo 15B (28 mg) y trifenilfosfina (52,5 mg) se agregó tolueno (500 µL) y tetrahidrofurano (500 µL) seguido de (*E*)-*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>1</sup>,*N*<sup>2</sup>,*N*<sup>2</sup>-tetrametildiazen-1,2-dicarboxamida (34,5 mg). La mezcla se purgó con argón durante 3 minutos y se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se diluyó con diclorometano (10 ml), y se cargó en una columna de 40 g y se eluyó con acetato de etilo al 30 % en heptano (1L) seguido por 5 % (amoníaco 7 N en metanol) en diclorometano (1L) para obtener el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1099,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 15D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{(1*s*,4*s*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00276]** A una solución del Ejemplo 15C (82 mg) en diclorometano (3 ml) se agregó ácido trifluoroacético (3 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en *N,N*-dimetilformamida (3 ml) y se cargó en HPLC (sistema Gilson 2020, Luna™ C-18, columna de 250 x 50 mm, fase móvil A: ácido trifluoroacético al 0,1 % en agua; B: acetonitrilo; 20-75 % de gradiente de B a A a 70 ml/minuto en 35 minutos) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69-8,59 (m, 2H), 7,35 (d, 1H), 7,20-7,01 (m, 4H), 6,76 (d, 1H), 6,66 (dd, 1H), 6,12 (dd, 1H), 5,75 (d, 1H), 5,02 (q, 2H), 4,88-4,76 (m, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,52 (dddd, 4H), 2,93-2,80 (m, 1H), 2,77-2,57 (m, 2H), 2,36 (d, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (dd, 2H), 1,52 (qd, 2H), 1,29-1,08 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1043,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-{[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirazin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 16A

(*R*)-2-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00277]** Se agregó carbonato de cesio (1,24 g) a (4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol (418 mg) y (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (724 mg) disuelto en dimetilformamida (6,3 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente y luego durante 5 horas a 80 °C. A la mezcla de reacción se agregó una solución de clorhidrato de amonio acuoso (5 ml) y la fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó dos veces con agua, una vez con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (mediante elución con acetato de etilo al 0-30 % en *n*-heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 321,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16B

(*R*)-(6-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirazin-2-il)metanol

**[00278]** Una mezcla de (6-cloropirazin-2-il)metanol (52,6 mg), Ejemplo 16A (106 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3 mg), (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8 fosfaadamantano (2,9 mg) y fosfato de potasio tribásico (141 mg) se purgó con argón durante 30 minutos. Se desgasificó y se agregó una solución de tetrahidrofurano (1,25 ml) y agua (0,3 ml). La mezcla de reacción se agitó en una unidad de microondas Biotage® durante 8 horas a 65 °C. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Al filtrado se le agregó acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y posteriormente se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (mediante elución con acetato de etilo al 40-100 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 303,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirazin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00279]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra agitadora, se cargó con el Ejemplo 1Z (40 mg), el Ejemplo 16B (17,9 mg), trifenilfosfina (25,9 mg) y tetrametilazodicarboxamida (17 mg) y la mezcla se purgó durante 15 minutos con

argón. Se agregó una solución de tetrahidrofurano (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. El material en la mezcla de reacción se separó por filtración y se agregó acetato de etilo a la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con una solución de agua y salmuera. La fase orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó por MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (que se eluyó etanol al 10-35 % en acetato de etilo) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1093,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 16D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirazin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00280]** A una solución del Ejemplo 16C (35 mg) en diclorometano (250 µL) se agregó ácido trifluoroacético (99 µL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se agregó solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante DryDisk® y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,12 (m, 2H), 7,20 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,95 (d, 1H), 6,76 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,27 (d, 1H), 5,25 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,04 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,84 (m, 1H) 3,77 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 2,95 (m, 1H), 2,66 (m, 2H), 2,55–2,25 (m, 8H), 2,16 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclohexil-10-[[2-(4-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 17A

4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00281]** A una suspensión del Ejemplo 1E (4 g) en acetonitrilo (50 ml) se agregó *N*-

clorosuccinimida (3,86 g) y complejo de dietiléter de ácido tetrafluorobórico (4,68 g). La mezcla de reacción se agitó a 15°C en nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo tres veces con acetato de etilo (200 ml). La capa orgánica se secó en Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo de 200:1 a 20:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

#### Ejemplo 17B

6-bromo-4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00282]** A una solución del Ejemplo 17A (3,0 g) en tetrahidrofurano (50 ml) enfriada hasta -78 °C, se le agregó diisopropilamida de litio (2 M en tetrahidrofurano/heptano/etilbenceno, 6,02 ml) y la mezcla se agitó a -78 °C durante 90 minutos. Se agregó 1,2-dibromotetracloroetano (3,14 g) en tres porciones durante 10 minutos y se continuó la agitación a -78°C durante 1 hora. La mezcla se calentó hasta -30°C, se agregó agua (60 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 10 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-20 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,22 (bs, 1H), 9,00 (s, 1H), 1,96 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 450,95 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17C

4-(6-bromo-4-clorotieno [2,3-*d*]pirimidin-5-il)-2,6-dicloro-3,5-dimetilfenol

**[00283]** A una solución del Ejemplo 17B (4,35 g) en 1,2-dicloroetano (60 ml) a 15 °C se agregó AlCl<sub>3</sub> (3,84 g) en tres porciones durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se agregó tricloruro de boro (1 M en diclorometano-24,03 ml) por goteo durante 5 minutos, y la mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se calentó hasta 5°C y se agregó agua (50 ml). La mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (40 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron dos veces con HCl (1 M solución acuosa-30 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 436,8 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17D

(*R*)-5-(4-((1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromo-4-clorotieno[2,3-*d*]pirimidina.

**[00284]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1L mediante la sustitución del Ejemplo 17C por el Ejemplo 1L. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,85 (s, 1H), 7,47–7,41 (m, 2H), 7,36–7,30 (m, 5H), 7,30–7,24 (m, 3H), 7,23–7,15 (m, 1H), 5,82 (ddt, 1H), 5,19 (dq, 1H), 5,11 (dq, 1H), 4,74 (p, 1H), 3,97 (dt, 2H), 3,86–3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 6H), 3,59–3,49 (m, 2H), 2,01 (s, 3H), 2,01 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 877,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17E

(*R*)-ter-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00285]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1R mediante la sustitución del Ejemplo 17D por el Ejemplo 1L. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,46–7,39 (m, 2H), 7,39–7,32 (m, 2H), 7,35–7,28 (m, 4H), 7,28–7,22 (m, 2H), 7,22–7,15 (m, 1H), 6,83–6,75 (m, 4H), 6,69 (d, 1H), 6,60 (dd, 1H), 6,40 (d, 1H), 5,77 (ddt, 1H), 5,39 (t, 1H), 5,13 (dq, 1H), 5,07 (dq, 1H), 4,98 (d, 1H), 4,94 (d, 1H), 4,60 (p, 1H), 3,90 (ddt, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,83–3,72 (m, 2H), 3,59–3,50 (m, 2H), 2,67 (d, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,31 (s, 1H), 1,35–1,23 (m, 1H), 1,28 (s, 2H), 1,26 (s, 9H), 0,93 (s, 9H), 0,10 (s, 3H), 0,09 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1275 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17F

(*R*)-ter-butil 2-((5-(4-(((*S*)-1-(aliloxi)-3-hidroxiopropan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00286]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1S mediante la sustitución del Ejemplo 17E por el Ejemplo 1R. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,47 (d, 1H), 7,39–7,31 (m, 2H), 7,31–7,23 (m, 2H), 7,27–7,17 (m, 1H), 6,68 (d, 1H), 6,57 (dd, 1H), 6,35 (d, 1H), 5,78 (ddt, 1H), 5,39 (t, 1H), 5,16 (dt, 1H), 5,08 (dd, 1H), 4,96 (d, 1H), 4,92 (d, 1H), 4,53–4,44 (m, 1H), 3,91 (dddd, 3H), 3,81 (ddd, 1H), 3,79–3,70 (m, 2H), 2,66 (dd, 1H), 2,58 (dd, 1H), 2,31 (dd, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,91 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,05 (s, 3H). MS (DCI) *m/z* 973,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17G

(*R*)-ter-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-((ter-butildimetilsilil)oxi)fenil)propanoato

**[00287]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1T mediante la sustitución del Ejemplo 17F por el Ejemplo 1S. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,46 (s, 1H), 7,77–7,68 (m, 2H), 7,36–7,28 (m, 2H), 7,28–7,17 (m, 5H), 6,66 (d, 1H), 6,56 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 5,75–5,61 (m, 1H), 5,35 (t, 1H), 5,13–5,00 (m, 2H), 4,95 (d, 1H), 4,91 (d, 1H), 4,51 (p, 1H), 4,41 (dd, 1H), 4,33 (dd, 1H), 3,87–3,73 (m, 2H), 3,66 (dd, 1H), 3,61 (dd, 1H), 2,64 (dd, 1H), 2,57 (dd, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,87 (s, 3H), 1,22 (s, 9H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1127,3 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17H

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(2-(benciloxi)-5-hidroxifenil)propanoato

**[00288]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1U mediante la sustitución del Ejemplo 17G por el Ejemplo 1T. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,51 (s, 1H), 7,82–7,75 (m, 2H), 7,44–7,38 (m, 2H), 7,37–7,29 (m, 4H), 7,32–7,25 (m, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,64 (dd, 1H), 5,96 (d, 1H), 5,76 (ddt, 1H), 5,52 (dd, 1H), 5,16 (dq, 1H), 5,12 (dt, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,99 (s, 2H), 4,69–4,61 (m, 1H), 4,48 (dd, 1H), 4,41 (dd, 1H), 3,97–3,82 (m, 2H), 3,78 (dd, 1H), 3,74 (dd, 1H), 2,99 (dd, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,39 (dd, 1H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,31 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 1112,8 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17I

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-10-(benciloxi)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[prop-2-en-1-il)oxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00289]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1V mediante la sustitución del Ejemplo 17H para el Ejemplo 1U. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,59 (s, 1H), 7,47–7,40 (m, 2H), 7,42–7,34 (m, 2H), 7,37–7,28 (m, 1H), 6,80–6,70 (m, 2H), 6,03–5,88 (m, 2H), 5,82 (d, 1H), 5,35 (dq, 1H), 5,24 (dq, 1H), 5,09–5,01 (m, 1H), 5,04–4,94 (m, 2H), 4,63 (dd, 1H), 4,35 (dd, 1H), 4,23–4,07 (m, 2H), 3,91 (dd, 1H), 3,82 (dd, 1H), 3,48 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 841,1 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17J

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-10-(benciloxi)-1-bromo-19,23-dicloro-16- (hidroximetil)-20,22-dimetil-7,8,15,16-tetrahidro-18, 21-eteno-9,13-(metano)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00290]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1W mediante la sustitución del Ejemplo 17I por el Ejemplo 1V. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,57 (s, 1H), 7,46–7,40 (m, 2H), 7,37 (ddd, 2H), 7,35–7,26 (m, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,82 (d, 1H), 5,12 (dddd, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,97 (d, 1H), 4,61 (dd, 1H), 4,23 (dd, 1H), 4,06 (ddd, 1H), 3,93 (ddd, 1H), 3,35 (dd, 1H), 2,98 (dd, 1H), 2,34 (dd, 1H), 2,21 (s, 3H), 1,95 (s, 3H), 1,22 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 801,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17K

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-10-(benciloxi)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[[4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00291]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1X mediante la sustitución del Ejemplo 17J por el Ejemplo 1W. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ 8,57 (s, 1H), 7,89-7,83 (m, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 4H), 7,35-7,28 (m, 1H), 6,76 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,09-4,98 (m, 2H), 4,98 (d, 1H), 4,52 (dd, 1H), 4,43 (dd, 1H), 4,37 (dd, 1H), 4,22 (dd, 1H), 3,38 (dd, 1H), 2,93 (dd, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,20 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 955,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17L

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-10-(benciloxi)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[[4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00292]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1Y mediante la sustitución del Ejemplo 17K por el Ejemplo 1X. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,68 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 7,31-7,22 (m, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,79 (dd, 1H), 5,97 (dd, 1H), 5,59 (d, 1H), 5,01 (d, 1H), 4,93 (d, 1H), 4,70 (tt, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 3,58-3,49 (m, 1H), 2,78-2,65 (m, 1H), 2,66 (d, 2H), 2,41 (s, 4H), 2,28 (s, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,93 (s, 3H), 1,03 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 883,4 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17M

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclohex-1-en-1-il)-10-hidrox-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00293]** Ejemplo 17L (400 mg), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocen-paladio(II)dicloruro diclorometano (35,4 mg), pinacoléster de ácido 1-ciclohexen-il-

borónico (160 mg) y carbonato de cesio combinado bajo una atmósfera de argón en dioxano/agua (desgasificado, 4 ml/9 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 90°C y se agitó durante 45 minutos. La reacción se dividió en agua y acetato de etilo. La fase acuosa se extrajo con acetato de etilo dos veces. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó en una columna de gel de sílice (12 g, metanol al 0-10 % en diclorometano). Las fracciones deseadas se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  885,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17N

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclohexil-10-hidroxi-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00294]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1Z mediante la sustitución del Ejemplo 17M por el Ejemplo 1Y. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,06 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,64 (d, 1H), 5,94 (dd, 1H), 5,49 (d, 1H), 4,68 (q, 1H), 4,50-4,46 (m, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,50 (dd, 1H), 2,71-2,65 (m, 2H), 2,57 (d, 1H), 2,51-2,25 (m, 9H), 2,17 (bs, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,83 (d, 1H), 1,74-1,58 (m, 4H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,39-1,32 (m, 1H), 1,24-1,08 (m, 3H), 1,07 (s, 9H). MS (ESI)  $m/z$  797,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17O

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclohexil-10-{{2-(4-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}fenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00295]** Ejemplo 17N (29 mg), Ejemplo 7B (35 mg), trifenilfosfina (46 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (30 mg) se combinaron y se purgaron con argón durante 15 minutos. Se mezclaron tetrahidrofurano (1,0 ml) y tolueno (1,0 ml), se purgaron con argón durante 15 minutos y se mezclaron con los reactivos sólidos. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1081,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 17P

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclohexil-10-[[2-(4-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00296]** El Ejemplo 17O (43 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en metanol, se diluyó con agua y se liofilizó. La purificación mediante HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5  $\mu$ m, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) proporcionó el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,81 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,35-8,32 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,08-7,06 (m, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,21 (b, 1H), 5,84 (b, 1H), 5,23 (d, 1H), 5,16 (d, 1H), 4,89-4,88 (m, 1H), 4,52-4,46 (m, 2H), 4,06-4,02 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,79-3,77 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 3H), 3,51 (td, 1H), 3,44-3,41 (m, 1H), 2,89-2,86 (m, 1H), 2,73-2,67 (m, 2H), 2,56-2,47 (m, 8H), 2,20-2,16 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,89 (s, 3H), 1,77-1,75 (m, 1H), 1,72-1,65 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 1H), 1,44-1,31 (m, 2H), 1,21-1,05 (m, 3H). MS (APCI)  $m/z$  1025,1 (M+H) $^+$ .

#### Ejemplo 18

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil]pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 18A

6-bromo-4-cloro-5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00297]** Una mezcla del Ejemplo 17C (4,18 g) y diisopropiletilamina (4,16 ml) en diclorometano (50 ml) se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Después de enfriar hasta 15°C, se agregó triisopropilclorosilano (2,83 ml) y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío, se agregaron agua (40 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 10 ml), y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La precipitación a partir de etanol (20 ml) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  593,1 (M+H) $^+$ .

### Ejemplo 18B

(*R*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)propanoato

**[00298]** Se agregó el Ejemplo 1P (4,5 g) en etanol (30 ml) a Pd/C al 5 % (húmedo JM#9) (0,22 g) en una botella a presión de 100 ml. La mezcla se agitó bajo 50 psi de hidrógeno (g) a 35 °C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró. El filtrado se concentró para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 6,70 (d, 1H), 6,66–6,60 (m, 2H), 5,59 (s, 1H), 5,18 (dd, 1H), 3,12 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (d, 6H). MS (ESI) *m/z* 427,8 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>.

### Ejemplo 18C

2-metoxibencimidamida clorhidrato

**[00299]** Un matraz seco de cinco cuellos y 12 litros equipado con un agitador mecánico, una entrada de gas con tubo que conduce a un regulador de nitrógeno, un adaptador de entrada de gas con tubo que conduce a un burbujeador y una sonda de temperatura interna (controlada por J-KEM) se cargó con cloruro de amonio (86 g). El material se mezcló bajo nitrógeno con tolueno anhidro (2 l). La mezcla se enfrió hasta -12,3°C en un baño de hielo/metanol. Se agregó a la mezcla, a través de una cánula, trimetilaluminio 2,0 M en tolueno (800 ml). Tras la adición del trimetilaluminio, la mezcla comenzó a humear inmediatamente y se desprendió gas. La temperatura de la mezcla de reacción se elevó hasta un alto de -0,4 °C durante la adición, y la adición tomó un total de alrededor de 60 minutos. Después de agregar todo el trimetilaluminio, la mezcla se agitó a 20°C durante 3 horas. A la mezcla se agregó 2-metoxibenzonitrilo (107 g) como un líquido (se había fundido en un baño a alrededor de 45 °C). Una vez que se agregó el 2-metoxibenzonitrilo, la mezcla de reacción se calentó a 90°C durante la noche con el uso de un manto calefactor controlado por un J-KEM. El matraz de reacción se equipó con un condensador vigreux. La cromatografía en capa fina en acetato de etilo al 50 %/heptano indicó un producto de valor inicial. La mezcla de reacción se enfrió hasta -8,7 °C en un baño de hielo/metanol, y a la mezcla fría se agregaron 4 l de metanol por goteo a través de un embudo de adición. La adición desprendió gas y fue exotérmica. La temperatura de la mezcla de reacción alcanzó un máximo de 7,9 °C, y la adición tomó un total de alrededor de una hora. Después de que se agregó todo el metanol, la mezcla se agitó durante tres horas a 20 °C. La mezcla de reacción se filtró a través de papel de filtro en un filtro de mesa. El material recogido se lavó con metanol adicional (2 l). El filtrado se concentró. El material crudo se mezcló con 500 ml de acetato de etilo. La mezcla se sometió a sonicación durante

30 minutos y se agitó durante otros 30 minutos. El material sólido se filtró y se lavó con más acetato de etilo. El material recogido se secó al aire durante una hora y luego se secó a alto vacío durante dos horas para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 9,23 (bs, 2H), 7,69 (bs, 1H), 7,63 (ddd, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,12 (td, 1H), 3,87 (s, 3H). MS (DCI)  $m/z$  151,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 18D

##### 4-(dimetoximetil)-2-(2-metoxifenil)pirimidina

**[00300]** Un matraz de tres cuellos de 5 litros secado al horno equipado con un agitador mecánico, entrada de nitrógeno en un condensador de reflujo y salida a un burbujeador, y una sonda de temperatura interna (controlada por J-KEM), se cargó con el Ejemplo 18C (126,9 g) y (*E*)-4-(dimetilamino)-1,1-dimetoxibut-3-en-2-ona (177 g). Se agregó metanol anhidro (1360 ml). A la mezcla a temperatura ambiente bajo nitrógeno se agregó metóxido de sodio sólido (257 g) en porciones durante 20 minutos. La temperatura de la reacción aumentó de 18,6 °C a 35,7 °C durante la adición. Una vez que se detuvo la exotermia, la mezcla de reacción se calentó hasta 65°C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró. El residuo se mezcló con acetato de etilo (800 ml) y se agregó agua (1 l) cuidadosamente. La mezcla de dos fases se sonicó durante alrededor de 30 minutos para disolver todo el material. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una mezcla acuosa saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Los extractos acuosos combinados se extrajeron una vez con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtraron y se concentraron. El residuo se disolvió en una pequeña cantidad de diclorometano (30 ml) y se cargó en un tapón de sílice de 2,0 l en un embudo Buchner de 3 l que se había equilibrado con acetato de etilo/heptano al 40 %. El producto deseado se eluyó con acetato de etilo/heptano del 40 % al 50 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,93 (d, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,16 (dd, 1H), 7,06 (td, 1H), 5,31 (s, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,38 (s, 6H). MS (DCI)  $m/z$  261,0 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 18E

##### (2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00301]** Una mezcla del Ejemplo 18D (14,7 g) en 110 ml de HCl en dioxano (mezcla 4 M) y 110 ml de agua se calentó a 50°C durante 14 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C y se agregó NaOH molido (17,60 g) en porciones. El pH se ajustó a 8 mediante una mezcla acuosa de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  al 10 %. Se agregó borohidruro de sodio (4,27 g) en

porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La mezcla se inactivó cuidadosamente con 150 ml de NH<sub>4</sub>Cl acuoso saturado y se agitó a 0°C durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 ml), se lavó con salmuera, se secó en MgSO<sub>4</sub>, se filtró, y se concentró. El residuo se trituró en 30 ml de etanol para obtener una primera cosecha del compuesto del título. El filtrado se concentró y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice (120 g, 55-100 % acetato de etilo en heptanos, carga seca) para obtener una segunda cosecha del compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,84 (d, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,44 (ddd, 1H), 7,13 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 5,65 (t, 1H), 4,60 (dd, 2H), 3,75 (s, 3H). MS (DCI) *m/z* 217,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18F

(*R*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato

**[00302]** A un matraz de fondo redondo de 500 ml secado al horno se agregó el Ejemplo 18B (14,7 g), trifenilfosfina (27,4 g), el Ejemplo 18E (20 g) y tetrahidrofurano (105 ml). El matraz de reacción se enfrió en un baño de hielo. Se agregó (*E*)-*N,N,N',N'*-tetrametildiazeno-1,2-dicarboxamida sólida (18 g) y la mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y la torta del filtro se lavó con tetrahidrofurano. El filtrado se concentró. El residuo se recogió en 200 ml de acetato de etilo al 15 % en heptanos, se agitó y se filtró a través de 200 g de gel de sílice. El filtrado se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice en un sistema de MPLC Grace Reveleris X2 mediante una columna de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 330 g con acetato de etilo/heptanos al 20-50 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,89 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,47–7,41 (m, 1H), 7,09 (tt, 1H), 7,05 (d, 1H), 6,79–6,73 (m, 2H), 6,70 (dd, 1H), 5,25 (dd, 1H), 5,20 (d, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,40 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,06 (s, 3H), 1,47 (s, 9H), 0,99 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 609,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18G

(*R*)-*ter*-butil 3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)-2-hidroxiopropanoato

**[00303]** A una mezcla del Ejemplo 18F (24,4 g) en etanol anhidro (210 ml) se agregó solución de etóxido de sodio (21 % en etanol, 0,78 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se agregó ácido acético (0,24 ml) y la solución

se concentró y se purificó por cromatografía en gel de sílice en un sistema de MPLC Grace Reveleris X2 mediante una columna de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 330 g con acetato de etilo/heptanos al 30-60 %. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,70 (dd, 1H), 7,58 (dt, 1H), 7,44 (ddd, 1H), 7,09 (td, 1H), 7,05 (dd, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,44 (ddd, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,24 (dd, 1H), 2,95 (dd, 1H), 2,92 (d, 1H), 1,47 (s, 9H), 0,98 (s, 9H), 0,18 (s, 6H). MS (ESI) *m/z* 567,2 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18H

*ter*-butil (*R*)-2-((6-bromo-5-(3,5-dicloro-2,6-dimetil-4-((triisopropilsilil)oxi)fenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato

**[00304]** Una mezcla del Ejemplo 18A (5,3 g), el Ejemplo 18G (26,4 g) y carbonato de cesio (6,62 g) en *ter*-butanol (75 ml) se agitó a 70 °C durante 7 horas. Después de enfriar hasta 10°C, se agregó agua (200 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (70 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 220 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-60 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,86 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,49 (dd, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,14 (dd, 1H), 7,02 (td, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,53 (d, 1H), 5,45 (dd, 1H), 5,16 (d, 1H), 5,05 (d, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,78 (dd, 1H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,39 (h, 3H), 1,18 (s, 9H), 1,05 (dd, 18H), 0,98 (d, 1H), 0,90 (s, 9H), 0,90 (d, 1H), 0,10 (d, 6H).

#### Ejemplo 18I

(*R*)-2-((6-bromo-5-(3,5-dicloro-4-hidroxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato

**[00305]** A una solución del Ejemplo 18H (9,3 g) en *N,N*-dimetilformamida (70 ml) enfriada hasta 15 °C, se agregó carbonato de potasio (0,077 g) disuelto en 3,7 ml de agua y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Se agregaron agua (100 ml) y NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 30 ml), y la mezcla resultante se extrajo dos veces con acetato de etilo (80 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de

un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 220 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 5-70 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  967,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18J

##### (S)-2,3-dihidroxipropil 4-metilbencensulfonato

**[00306]** A una mezcla en agitación de (S)-(2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-il)metil 4-metilbencensulfonato (9 g) en 36 ml de metanol se agregaron lentamente 42 ml de una mezcla de 1 M HCl acuoso, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del metanol. La mezcla se vertió cuidadosamente en 225 ml de una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera acuosa saturada, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron sobre gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en gel de sílice en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 330 g (que se eluyó con de 2:1 acetato de etilo:etanol al 10-80 % en heptano) proporcionó el compuesto del título, que fue llevado rápidamente a la siguiente etapa antes de solidificarse. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2,42 (s, 3H), 3,18-3,27 (m, 1H), 3,29-3,34 (m, 1H), 3,61 (ttd, 1H), 3,84 (dd, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 4,68 (t, 1H), 5,10 (d, 1H), 7,48 (d, 2H), 7,73-7,85 (m, 2H). LC/MS (APCI)  $m/z$  247,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18K

##### (S)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-2-hidroxipropil 4-metilbencensulfonato

**[00307]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 18J (6,3 g) en 128 ml de diclorometano a 0°C, se agregó cloruro de 4,4'-dimetoxitritilo (9,10 g) en una porción. A la mezcla se agregó *N,N*-diisopropiletilamina (4,69 ml) por goteo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante una hora y se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con dos porciones de diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 330 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptano al 0-50 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 2,39 (s, 3H), 2,84 (dd, 1H), 2,94 (dd, 1H), 3,74 (s, 6H), 3,76-3,81 (m, 1H), 3,96 (dd, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 5,28 (d, 1H),

6,82-6,92 (m, 4H), 7,12-7,18 (m, 4H), 7,19-7,25 (m, 1H), 7,28 (d, 4H), 7,45 (d, 2H), 7,71-7,79 (m, 2H).

#### Ejemplo 18L

*ter*-butil (*R*)-2-((5-(4-(((*R*)-1-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato

**[00308]** Ejemplo 18I (7,3 g), Ejemplo 18K (4,55 g), trifenilfosfina (2,96 g) y azodicarboxilato de di-*ter*-butilo (2,6 g) se agregaron juntos en un matraz de reacción y se enjuagaron durante 10 minutos con nitrógeno. Se agregó tolueno recién desgasificado (60 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se concentró en Telos Bulk Sorbent y se purificó dos veces por cromatografía en gel de sílice mediante ISCO CombiFlash® Companion MPLC (RediSep® Gold de 330 g y columna Chromabond® de 120, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-70 %) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1497,4 (*M*+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18M

*ter*-butil (*R*)-2-((5-(4-((*R*)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)-2-((tosiloxi)metil)propil)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotien[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-hidroxi-2-((2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il)metoxi)fenil)propanoato

**[00309]** El ejemplo 18L (2,24 g) en tetrahidrofurano (20 ml) enfriado hasta 5°C, se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 3 ml) durante 20 minutos. Se agregó agua (60 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (40 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 80 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1383,2 (*M*+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18N

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-16-[[bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi]metil]-1-bromo-19,23-dicloro-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00310]** Una mezcla del Ejemplo 18M (2,0 g) y carbonato de cesio (2,35 g) en dimetilformamida (150 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de enfriar hasta 5°C, la mezcla de reacción se vertió en agua (300 ml) y acetato de etilo (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo

(50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 40 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-70 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido- *d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,90 (d, 1H), 8,76 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 7,46 (m, 3H), 7,37-7,29 (m, 6H), 7,27-7,21 (m, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,98 (d, 1H), 6,95-6,87 (m, 5H), 6,05 (dd, 1H), 5,69 (d, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,14 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,59 (dd, 1H), 4,40 (d, 1H), 3,75 (s, 9H), 3,63 (dd, 1H), 3,45-3,30 (m, 3H), 2,90 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,10 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 1211,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18O

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-16-(hidroximetil)-10-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00311]** A una solución del Ejemplo 18N (856 mg) en metanol (3 ml) y diclorometano (3 ml) se agregó ácido fórmico (2,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 5°C, se agregó agua (40 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano (30 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaHCO<sub>3</sub> (solución acuosa saturada, 30 ml) y agua, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un MPLC ISCO Companion de CombiFlash® (columna Chromabond® de 25 g, que se eluyó con heptano/acetato de etilo al 0-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 909,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18P

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-1-bromo-19,23-dicloro-10-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-{{(4-metilbencen-1-sulfonyl)oxi]metil}-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00312]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1X mediante la sustitución del Ejemplo 18O por el Ejemplo 1W. MS (ESI) *m/z* 1063,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18Q

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-10-{{2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi}-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00313]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1Y

mediante la sustitución del Ejemplo 18P por el Ejemplo 1Y. MS (ESI)  $m/z$  1063,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18R

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00314]** Se preparó una solución de reserva de precatalizador mediante un vial de microondas seco cargado con aducto de NiCl<sub>2</sub> dimetoxietano (1,107 mg), 4,4'-di-*ter*-butil-2,2'-bipiridina (1,35 mg) y dimetoxietano (0,5 ml) y la solución se sometió a sonicación durante 5 minutos. A un vial de microondas seco de 5 ml, que se secó durante 24 horas a 70 °C al vacío y se almacenó en una caja de atmósfera inerte, se agregó el Ejemplo 18Q (50 mg), (*S*)-2-bromometil-1,4-dioxano (40 mg), Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy) (5,65 mg), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (8 mg) en una caja de atmósfera inerte. Se agregó dimetoxietano seco (0,5 ml desgasificado con nitrógeno) y tris(trimetilsilil)silano (20 µL), se inyectó una solución de reserva de precatalizador (0,5 ml) en el vial, y la mezcla de reacción se expuso a luz azul (Luz KESSIL LED azul de 34W, EvoluChem™ Caja PhotoRedOx) bajo agitación a 25 °C durante 20 horas. Se agregó agua (5 ml) a la mezcla y la mezcla se extrajo dos veces con diclorometano. Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) proporcionó una mezcla del compuesto del título y el análogo de des-bromo correspondiente. MS (ESI)  $m/z$  1013,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 18S

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00315]** A una solución del Ejemplo 18R (120 mg) en diclorometano (1 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0,1 ml). La mezcla se agitó durante 20 horas y se concentró al vacío. La purificación por HPLC (columna Gemini NX C18 21,2 x 150 mm de 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,1 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz,

dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 13,0 (s, 1H), 8,86 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,87 (d, 1H), 6,74 (s, 1H), 6,19 (sb, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,49 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,69 (m, 1H), 3,61-3,49 (m, 4H), 3,40-3,30 (m, 8H), 3,08 (dd, 1H), 2,87 (dd, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,16 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 957,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 19A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00316]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18R mediante la sustitución de (S)-2-bromometil-1,4-dioxano con (R)-2-bromometil-1,4-dioxano. MS (ESI) *m/z* 1013,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 19B

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil]-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00317]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18S mediante la sustitución del Ejemplo 18R con el Ejemplo 19A. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,86 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,56-7,51 (m, 2H), 7,46 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,04 (td, 1H), 6,89 (d, 1H), 6,77 (dd, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 4,89 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,72 (m, 1H), 3,64-3,49 (m, 5H), 3,42-3,25 (m, 7H), 3,09 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,55-2,35 (m, 4H), 2,17 (s, 3H), 2,02 (s, 3H), 1,90 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 957,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 20

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-[(2*R*)-2-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]metil]morfolin-4-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 20A

(*R*)-(4-(4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metanol

**[00318]** Una solución de (*R*)-morfolin-2-ilmetanol, ácido trifluoroacético (210 mg), 4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-cloropirimidina (200 mg) y *N,N*-diisopropiletilamina (800 µL) en acetonitrilo (1,9 ml) se calentó hasta 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 12 g que se eluyó con acetato de etilo al 0-70 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,85-4,74 (m, 1H), 4,60-4,50 (m, 3H), 4,43-4,34 (m, 1H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,55-3,35 (m, 4H), 2,99-2,85 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

#### Ejemplo 20B

(*R*)-2-((aliloxi)metil)-4-(4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)morfolina

**[00319]** A una solución del Ejemplo 20A (200 mg) y 3-bromoprop-1-eno (100 µL) en tetrahidrofurano (3 ml) se agregó hidruro de sodio (48 mg, dispersión de aceite al 60 %), y la reacción se calentó hasta 40°C después que el burbujeo disminuyera. Después de 4 horas, la reacción se enfrió, se diluyó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 12 g que se eluyó con acetato de etilo al 0-25 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,97-5,81 (m, 1H), 5,31-5,21 (m, 1H), 5,20-5,10 (m, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,53-4,45 (m, 1H), 4,42-4,32 (m, 1H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,62-3,38 (m, 4H), 2,99-2,86 (m, 1H), 2,77-2,66 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

#### Ejemplo 20C

3-(((*R*)-4-(4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)morfolin-2-il)metoxi)propano-1,2-diol

**[00320]** A una solución del Ejemplo 20B (190 mg) en *ter*-butanol (2,5 ml) y agua (2,5 ml) a 0 °C se agregó AD-Mix alpha (1,1 g), y la reacción se agitó durante 4 horas a 0°C. La reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se interrumpió con sulfito de sodio sólido, se diluyó con agua y se extrajo

con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 20D

(2*R*)-2-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-(4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)morfolina

**[00321]** A una solución del Ejemplo 20C (210 mg) en diclorometano (3,3 ml) a temperatura ambiente se agregó hidruro de sodio (36 mg, dispersión de aceite al 60 %), y la reacción se dejó agitar durante 10 minutos. Se agregó una solución del Ejemplo 9B (220 mg) en diclorometano (1,7 ml), y la reacción se dejó agitar durante 5 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 12 g que se eluyó con acetato de etilo al 0-50 % en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereoméros. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,38 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 4,55 (s, 2H), 4,51-4,42 (m, 1H), 4,41-4,30 (m, 1H), 3,96-3,81 (m, 2H), 3,76-3,35 (m, 11H), 3,30-3,19 (m, 1H), 3,00-2,85 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 1H), 0,91 (s, 9H), 0,09 (s, 6H).

#### Ejemplo 20E

(2-((2*R*)-2-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)morfolin)pirimidin-4-il)metanol

**[00322]** A una solución del Ejemplo 20D (110 mg) en tetrahidrofurano (860 µL) y metanol (430 µL) se agregó fluoruro de cesio (200 mg), y la reacción se agitó durante 5,5 horas. La mezcla reacción se concentró y el residuo se recogió en acetato de etilo con sonicación, se filtró en tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 4 g que se eluyó con acetato de etilo al 10-100 % en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereoméros. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,35 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 5,45-5,36 (m, 1H), 4,51-4,43 (m, 1H), 4,41-4,32 (m, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,74-3,36 (m, 12H), 3,30-3,21 (m, 1H), 2,97-2,86 (m, 1H), 2,74-2,64 (m, 1H).

#### Ejemplo 20F

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(2*R*)-2-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]metil]morfolin-4-il}pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-

7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00323]** Un vial que contenía el Ejemplo 20E (42 mg), Ejemplo 1Z (35 mg), trifenilfosfina (34 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (22 mg) en tolueno (110 µL) y tetrahidrofurano (110 µL) se agitó a 50 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró en tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna de gel de sílice Teledyne Isco Combiflash® Rf+ Gold de 4 g que se eluyó con metanol al 0,5-9 % en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereoméros. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,74, (s, 1H), 8,39 (d, 1H), 7,29-7,12 (m, 5H), 6,90-6,74 (m, 3H), 6,06-5,99 (m, 1H), 5,69-5,63 (m, 1H), 5,04-4,85 (m, 2H), 4,79-4,68 (m, 1H), 4,56-4,34 (m, 4H), 3,97-3,87 (m, 1H), 3,75-3,36 (m, 14 H), 3,30-3,21 (m, 1H), 3,02-2,57 (m, 8H), 2,44-2,20 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,06 (s, 9H).

Ejemplo 20G

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(2*R*)-2-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]metil}morfolin-4-il]pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-  
7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00324]** A una solución del Ejemplo 20F (41 mg) en diclorometano (190 µL) se agregó ácido trifluoroacético (190 µL), y la reacción se agitó durante 4 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 5-85 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización como una mezcla de diastereómeros. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,35 (d, 1H), 7,23-7,09 (m, 5H), 6,83-6,68 (m, 3H), 6,25-6,16 (m, 1H), 5,85-5,77 (m, 1H), 5,03-4,81 (m, 3H), 4,54-4,33 (m, 3H), 3,95-3,86 (m, 1H), 3,74-3,22 (m, 11H), 3,00-2,87 (m, 2H), 2,77-2,59 (m, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,02-1,93 (m, 6H). MS (ESI) *m/z* 1060,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 21

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-(3-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil}pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-  
tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-  
diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 21A

(*R*)-2-(3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00325]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol en el Ejemplo 2A. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,07 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,86-3,80 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,50 (td, 1H), 3,42 (t, 1H), 1,29 (s, 12H). MS (ESI) *m/z* 338,1 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21B

(*R*)-2-(3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00326]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 21A por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (t, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,68 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,91-3,77 (m, 3H), 3,69-3,62 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,45 (t, 1H). MS (ESI) *m/z* 303,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-(3-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il}metoxi}fenil)pirimidin-4-il}metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00327]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 21B por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI) *m/z* 1095,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 21D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-{{2-(3-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il}metoxi}fenil)pirimidin-4-il}metoxi}-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00328]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 21C por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,89 (d, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (d, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,44 (t, 1H), 7,23-7,10 (m, 5H), 6,90 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,24 (q, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,69-3,61 (m, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,48-2,28 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1037,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(3-[[2*S*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 22A

(*S*)-2-(3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00329]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol por 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenol y (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol por (*S*)-(1,4-dioxan-2-il) metanol en el Ejemplo 2A. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 7,30 (m, 1H), 7,26 (d, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,86-3,79 (m, 2H), 3,77-3,75 (m, 1H), 3,67-3,59 (m, 2H), 3,50 (td, 1H), 3,42 (t, 1H), 1,29 (s, 12H). MS (ESI) *m/z* 337,9 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22B

(*S*)-2-(3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00330]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 22A por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,88 (d, 1H), 7,99 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,11 (dd, 1H), 5,67 (t, 1H), 4,64 (d, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 1H), 3,70-3,61 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,45 (t, 1H). MS (ESI) *m/z* 303,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(3-[[2*S*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00331]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 22B por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI) *m/z* 1093,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 22D

ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(3-[[2*S*]-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00332]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 22C por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,89 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,00 (d, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (t, 1H), 7,22-7,12 (m, 5H), 6,89 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,83 (s, 1H), 5,23 (q, 2H), 4,87

(m, 1H), 4,45 (bs, 2H), 4,04 (d, 2H), 3,93-3,84 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,54-3,45 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,73-2,61 (m, 3H), 2,48-2,31 (m, 6H), 2,17 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 23

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[4-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 23A

(*R*)-(4-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-2-il)metanol

**[00333]** Una mezcla de (4-cloropirimidin-2-il)metanol (36,6 mg), Ejemplo 16A (70 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (2 mg), (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8 fosfaadamantano (1,9 mg) y fosfato de potasio tribásico (93 mg) se purgaron con argón durante 30 minutos. Se desgasificó y se agregó una solución de tetrahydrofurano (0,87 ml) y agua (0,22 ml). La mezcla de reacción se agitó en una unidad de microondas Biotage® Initiator durante 8 horas a 65 °C. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Al filtrado se le agregó acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y posteriormente se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (mediante elución con acetato de etilo al 40-100 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  303,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 23B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)fenil]pirimidin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00334]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra agitadora, se cargó con el Ejemplo 1Z (35 mg), el Ejemplo 23A (15,7 mg), trifenilfosfina (22,7 mg) y tetrametilazodicarboxamida (14,9 mg) y se purgó durante 30 minutos con argón. Se agregó una solución de tetrahydrofurano (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron trifenilfosfina (11,3 mg) y tetrametilazodicarboxamida (7,5 mg) y se

continuó la agitación durante 28 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron trifenilfosfina (11,3 mg) y tetrametilazodicarboxamida (7,5 mg) y se continuó la agitación durante 17 horas a temperatura ambiente. El material en la mezcla de reacción se separó por filtración y se agregó diclorometano a la fase orgánica. El material se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante DryDisk® y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (que se eluyó con metanol al 0-20 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1093,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 23C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[4-(4-[[[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil]pirimidin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00335]** A una solución del Ejemplo 23B (38 mg) en diclorometano (270  $\mu$ L) se agregó ácido trifluoroacético (268  $\mu$ L). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se agregó solución de NaHCO<sub>3</sub> acuosa saturada. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante DryDisk® y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5  $\mu$ m, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,75 (d, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,17 (m, 2H), 7,92 (d, 1H), 7,19 (m, 2H), 7,13 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,68 (m, 1H), 6,20 (m, 1H), 5,81 (s, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,86 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,03 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,43 (m, 1H), 2,98 (m, 1H), 2,63 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 8H), 2,14 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,91 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 24A

(S)-2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00336]** (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (91 mg), 4-(((*ter*-butildimetilsilil)oxi)metil)-2-cloropirimidina (200 mg) y trietilamina (0,4 ml) se disolvieron en acetonitrilo (2,5 ml) y se calentaron a 80 °C durante 3 horas. Se agregó hidruro de sodio (111 mg, 50 %) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se disolvió en diclorometano y se lavó con agua. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, metanol al 0-20 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 341,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24B

(S)-2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)metanol

**[00337]** El Ejemplo 24A (66,5 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (1 ml) y se enfrió a 0°C mediante un baño de hielo. Se agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1 M en tetrahidrofurano, 0,39 ml) y la mezcla se agitó durante 2 horas a 0°C. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, metanol al 0-50 % en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 227,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00338]** Ejemplo 24B (42 mg), Ejemplo 1Z (25 mg), trifenilfosfina (32 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (21 mg) se combinaron y se purgaron con argón durante 15 minutos. Se mezclaron tetrahidrofurano (0,2 ml) y tolueno (0,2 ml), se purgaron con argón durante 15 minutos y se agregaron a los reactivos sólidos. La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título.

MS (APCI)  $m/z$  1017,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 24D

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00339]** El Ejemplo 24C (70 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,24 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a 25 °C. El residuo se disolvió en metanol, se diluyó con agua y se liofilizó. El material crudo se purificó mediante HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19x150 mm 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5 % a 100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,19 (b, 1H), 5,81 (b, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,31-4,25 (m, 2H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,78 (ddd, 2H), 3,67-3,57 (m, 3H), 3,49 (td, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,55-2,49 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (APCI)  $m/z$  961,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[[[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 25A

**[00340]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24A mediante la sustitución de (S)-(1,4-dioxan-2-il)metanol por (R)-(1,4-dioxan-2-il)metanol. MS (ESI)  $m/z$  341,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25B

(R)-(2-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)pirimidin-4-il)metanol

**[00341]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24B mediante la sustitución del Ejemplo 25A por el Ejemplo 24A. MS (ESI)  $m/z$  227,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[[[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-

il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00342]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 24C mediante la sustitución del Ejemplo 25B por el Ejemplo 24B. MS (APCI) *m/z* 1017,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 25D

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00343]** El Ejemplo 25C (67 mg) se disolvió en diclorometano (1,0 ml) y se agregó ácido trifluoroacético (0,23 ml). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a 25 °C. El residuo se disolvió en metanol, se diluyó con agua y se liofilizó. El material crudo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, 1H), 7,25 (d, 1H), 7,22-7,18 (m, 2H), 7,16-7,12 (m, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,75-6,73 (m, 1H), 6,19 (b, 1H), 5,81 (b, 1H), 5,10 (d, 1H), 5,02 (d, 1H), 4,90-4,86 (m, 1H), 4,47-4,41 (m, 2H), 4,32-4,25 (m, 2H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,78 (ddd, 2H), 3,67-3,56 (m, 3H), 3,49 (td, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,96-2,92 (m, 1H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,55-2,42 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (s, 3H), 1,96 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 961,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{4-[(1,4-dioxan-2-il)metansulfonil]piperazin-1-il}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 26A

*ter*-butil 4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)sulfonil)piperazin-1-carboxilato

**[00344]** *ter*-butil piperazin-1-carboxilato (102 mg) se disolvió en diclorometano (3 ml). Se agregó trietilamina (151 mg), seguida de cloruro de (1,4-dioxan-2-il)metansulfonilo (100 mg). La solución se mezcló a temperatura ambiente durante la noche. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml). La solución se

lavó con HCl acuoso 0,1 M (3 ml). La solución se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro y se filtró. El solvente se eliminó al vacío y el material se continuó sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 3,94 (m, 1H), 3,80 (d, 2H), 3,74-3,63 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 1H), 3,45 (m, 4H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 2H), 3,18 (m, 4H), 1,47 (s, 9H). MS (ESI) *m/z* 251,2 (M-*ter*-butil carboxilato)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26B

##### 1-(((1,4-dioxan-2-il)metil)sulfonil)piperazina

**[00345]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26A por el Ejemplo 10A en el Ejemplo 10B. El material se aisló como la sal de ácido trifluoroacético y se continuó en el siguiente paso sin purificación adicional.

#### Ejemplo 26C

##### (2-(4-(((1,4-dioxan-2-il)metil)sulfonil)piperazin-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00346]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26B por el Ejemplo 10B en el Ejemplo 10C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,37 (d, 1H), 6,77 (d, 1H), 5,43 (t, 1H), 4,37 (d, 2H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,80 (m, 4H), 3,72 (m, 2H), 3,64-3,55 (m, 2H), 3,48-3,43 (m, 1H), 3,29-3,19 (m, 7H). MS (ESI) *m/z* 359,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26D

##### *ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{4-[(1,4-dioxan-2-il)metansulfonil]piperazin-1-il}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00347]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26C por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI) *m/z* 1149,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 26E

##### Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[(2-{4-[(1,4-dioxan-2-il)metansulfonil]piperazin-1-il}pirimidin-4-il)metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00348]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 26D por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,72 (s, 1H), 8,38 (d, 1H), 7,22-7,11 (m, 4H), 6,83-6,77 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,82 (s, 1H), 4,95 (q, 2H), 4,89 (m, 1H), 4,44 (m, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,83 (m, 4H), 3,76-3,68 (m, 3H), 3,65-3,53 (m, 6H), 3,49-3,44 (m, 4H), 2,96 (d, 2H), 2,75-2,65

(m, 3H), 2,47 (m, 2H), 2,42-2,32 (m, 4H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (bs, 6H). MS (ESI)  $m/z$  1093,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-il)-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 27A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-il)-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00349]** Un vial de microondas, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 18Q (50 mg), 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1,4-dioxina (20 mg), complejo de 1'-bis(di-*ter*-butilfosfino)ferrocen-paladio dicloruro diclorometano (3 mg) y CsCO<sub>3</sub> (45 mg) y se desgasicó durante 10 minutos con nitrógeno. Se agregaron dioxano recién desgasicado (0,8 ml) y agua (0,2 ml). El vial se tapó y la mezcla de reacción se calentó en un microondas Biotage® Initiator a 90 °C durante 90 minutos. Se agregaron agua (2 ml) y diclorometano (4 ml), la capa orgánica se separó mediante un cartucho Chromabond® PTS, la capa acuosa se volvió a extraer con diclorometano (2 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de 5 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  997,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 27B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(5,6-dihidro-1,4-dioxin-2-il)-10-[[2-(2-metoxifenil)pirimidin-4-il]metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00350]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18S mediante la sustitución del Ejemplo 18R con el Ejemplo 27A. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,86 (d, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,54 (dd, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,46 (ddd, 1H), 7,15 (dd, 1H), 7,05 (td, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,78 (dd, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,47 (s, 1H), 5,21 (d, 1H), 5,13 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,50 (m, 2H), 4,13 (m, 1H),

4,07 (m, 1H), 4,01 (m, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,64 (dd, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,71 (m, 2H), 2,55-2,45 (m, 6H), 2,39 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 2,05 (s, 3H), 1,97 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 941,4 (M+H)+.

#### Ejemplo 28

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 28A

(*S*)-8-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

**[00351]** A una solución de Ejemplo 39D (1,7 g) en dimetilformamida (20 ml) se agregó hidruro de sodio (1,1 g, dispersión de aceite al 60 %) a 0 °C en nitrógeno. Después de 10 minutos, se agregó a la reacción una solución de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (3,8 g) en dimetilformamida (20 ml). La reacción se agitó a 50 °C durante 12 horas. Se prepararon dos reacciones adicionales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron. La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 20:3) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,03-3,87 (m, 4H), 3,85-3,66 (m, 5H), 3,65-3,37 (m, 6H), 2,02-1,80 (m, 4H), 1,79-1,55 (m, 4H).

#### Ejemplo 28B

(*S*)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexanona

**[00352]** A una solución de Ejemplo 28A (1,8 g) en tetrahidrofurano (54 ml) se agregó HCl acuoso (54 ml, 6 M) a 0°C. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se prepararon dos reacciones adicionales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron. El pH de la mezcla combinada se ajustó a 8 mediante la adición de NaOH sólido a 0 °C, y la mezcla se extrajo con acetato de etilo ocho veces. Los orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89-3,20 (m, 11H), 2,76-2,57 (m, 2H), 2,40-2,17 (m, 4H), 1,99-1,77 (m, 2H).

#### Ejemplo 28C

4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

**[00353]** A una solución agitada de diisopropilamina (1,8 g) en tetrahidrofurano seco (150 ml) se agregó *n*-butil litio (7,3 ml, 1 M) a 0 °C bajo flujo de nitrógeno. Después de 5 minutos, se agregó una solución del Ejemplo 28B (3 g) en tetrahidrofurano seco (150 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante 15 minutos a 0 °C. Se agregó una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metansulfonamida (5,6 g) en tetrahidrofurano (150 ml) a la mezcla a -78 °C en atmósfera de nitrógeno, y la reacción se calentó hasta 20°C y se agitó durante 16 horas bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se vertió en agua con hielo y se extrajo con acetato de etilo dos veces. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,68 (br s, 1H), 3,86-3,37 (m, 11H), 2,70-2,27 (m, 4H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 1H).

#### Ejemplo 28D

2-(4-((((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00354]** A una solución del Ejemplo 28C (3,4 g) en 1,4-dioxano (102 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (2,9 g), acetato de potasio (1,6 g) y cloruro de [1,1-bis(difenilfosfino)ferrocen]paladio(II) (0,7 g) a 20 °C en nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. La reacción se enfrió hasta 20 °C. Se preparó un vial adicional como se describió anteriormente, y se combinaron las dos mezclas. La mezcla se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 20:1) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,44 (br d, 1H), 3,85-3,36 (m, 11H), 2,42-2,11 (m, 5H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,82-1,64 (m, 1H), 1,33-1,20 (m, 15 H).

#### Ejemplo 28E

(2-(4-((((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00355]** A una solución del Ejemplo 28D (1,9 g) y (2-cloropirimidin-4-il) metanol (0,6 g) en dioxano (30 ml) se agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,2 g) y bicarbonato de sodio acuoso saturado (10 ml) a 15 °C en atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó en nitrógeno a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se extrajo con acetato de etilo tres veces, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se

concentraron. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa en una HPLC semipreparativa Gilson 281 usando una columna Nano-micro Kromazil C18 (100 x 30 mm, 5 micrómetros) que se eluyó con acetonitrilo (14-100 % durante 10 minutos) en agua que contenía ácido trifluoroacético al 0,075 % para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,91-3,38 (m, 12H), 2,79 (br d, 2H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,14 (qd, 1H), 1,98-1,81 (m, 1H).

#### Ejemplo 28F

(2-((1*R*,4*s*)-4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexil)pirimidin-4-il)metanol **[00356]** A una solución del Ejemplo 28E (0,35 g) y trietilamina (0,2 ml) en tetrahidrofurano seco (10 ml) se agregó Pd/C al 10 % (0,1 g), y la suspensión se agitó durante 16 horas en hidrógeno (15 psi) a 25 °C. Se preparó una reacción adicional como se describió anteriormente. Las dos reacciones se combinaron. La mezcla se filtró y se concentró para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó mediante SFC quiral en un SFC preparativo Thar SFC80 mediante el uso de una columna Chiralpak AS-H (250 x 30 mm, 5 micrómetros) con isopropanol que contenía hidróxido de amonio al 0,1 % para obtener el compuesto del título. El SFC analítico del Ejemplo 28F en un SFC analítico Thar mediante una columna Chiralpak AS-3 (0,46 x 10 cm, 3 micrómetros) con isopropanol que contenía isopropilamina al 0,05 % de 5-40 % en 5 minutos y una velocidad de flujo de 4,0 ml/minuto dio un tiempo de retención de 1,31 minutos. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,88-3,38 (m, 11H), 2,98-2,83 (m, 1H), 2,15-1,91 (m, 7H), 1,69-1,44 (m, 2H).

#### Ejemplo 28G

(2-((1*R*,4*s*)-4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexil)pirimidin-4-il)metanol **[00357]** El compuesto del título se obtuvo a partir de la separación de SFC en el Ejemplo 28F. El SFC analítico del Ejemplo 28G en un SFC analítico Thar mediante una columna Chiralpak AS-3 (0,46 x 10 cm, 3 micrómetros) con isopropanol que contenía isopropilamina al 0,05 % de 5-40 % en 5 minutos y una velocidad de flujo de 4,0 ml/minuto dio un tiempo de retención de 1,05 minutos. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,69-8,57 (m, 1H), 7,11 (d, 1H), 4,74 (s, 2H), 3,87-3,36 (m, 11H), 3,16-3,00 (m, 1H), 2,17-1,51 (m, 8H).

#### Ejemplo 28H

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-

metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00358]** Un vial que contenía el Ejemplo 28F (50 mg), Ejemplo 1Z (40 mg), trifenilfosfina (39 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (120 µL) y tetrahidrofurano (120 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se enfrió, se diluyó con acetato de etilo, se filtró en tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0-9,5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 28I

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-([2-([1*R*,4*s*)-4-([(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00359]** A una solución del Ejemplo 28H (56 mg) en diclorometano (250 µL) se agregó ácido trifluoroacético (250 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 5-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75-8,67 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,24-7,08 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 6,76-6,66 (m, 1H), 6,25-6,14 (m, 1H), 5,87-5,78 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,94-4,80 (m, 1H), 4,50-4,37 (m, 2H), 3,76-3,22 (m, 10H), 3,00-2,77 (m, 4H), 2,75-2,58 (m, 3H), 2,45 (br s, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,74 (m, 12H), 1,69-1,40 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 1073,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 29

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-([2-([1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il]metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 29A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-10-(benciloxi)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00360]** A un vial de microondas de 5 ml, que se secó durante 24 horas a 70 °C al

vacío y se almacenó en una caja de atmósfera inerte, se agregó el Ejemplo 17L (200 mg), ciclobutiltrifluoroborato de potasio (80 mg), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (150 mg), [Ni(dtbbpy)]Cl<sub>2</sub> (9 mg), e Ir[dF(CF<sub>3</sub>)ppy]<sub>2</sub>(dtbbpy) (25 mg) en una caja de atmósfera inerte. Se agregó dioxano recién desgasificado (1 ml) y la mezcla de reacción se expuso a luz azul (Luz KESSIL LED azul de 34W, EvoluChem™ Caja PhotoRedOx) con agitación a 25 °C durante 20 horas. La mezcla de reacción se concentró, se agregó agua (20 ml) y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) y la posterior purificación por SFC (columna Viridis PFP 250 x 19 mm 5 µm; gradiente 5-50 % de CO<sub>2</sub> líquido en metanol + 0,2 % de hidróxido de amonio) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 859,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-hidroxi-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00361]** Se cargó un reactor de acero Tinyclave (Buechi) con el Ejemplo 29A (165 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) y se agregó Pd/C (50 % húmedo con agua, 50 mg). El reactor se purgó tres veces con gas de hidrógeno y se agitó en hidrógeno primero con una presión de 50 psi durante 24 horas y luego a una presión de 100 psi durante 96 horas. La reacción se ventiló, la mezcla se filtró en un embudo de filtro empaquetado con tierra de diatomeas, y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 769,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29C

(2-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metil metansulfonato

**[00362]** A una solución del Ejemplo 9D (45 mg) en diclorometano (1 ml) a una temperatura de 5 °C se agregó trietilamina (0,06 ml) y cloruro de metansulfonilo (0,017 ml). La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. Se agregaron diclorometano (3 ml) y agua (4 ml), la capa orgánica se separó mediante un cartucho Chromabond® PTS, la capa acuosa se volvió a extraer con

diclorometano (2 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron al vacío para obtener el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29D

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-[(2-[(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00363]** A una solución del Ejemplo 29B (57 mg) y Ejemplo 29C (40 mg) en *N,N*-dimetilformamida (1 ml) se agregó CsCO<sub>3</sub> (61,5 mg). La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se agregaron acetato de etilo (10 ml) y agua (20 ml), y la capa acuosa se volvió a extraer con acetato de etilo (10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación del producto crudo por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) proporcionó el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  1059,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 29E

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-[(2-[(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00364]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18S mediante la sustitución del Ejemplo 18R con el Ejemplo 29D. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,23 (m, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,12 (d, 1H), 5,04 (d, 1H), 4,86 (m, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 4H), 3,44 (m, 2H), 3,38-3,26 (m, 5H), 3,17 (t, 1H), 2,86 (dd, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,72 (m, 2H), 2,55.-2,45 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,13-1,99 (m, 4H), 1,98 (s, 3H), 1,95-1,93 (m, 2H), 1,88 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 1H), 1,74 (m, 1H), 1,59 (m, 2H), 1,26 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  1003,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 30

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(1,4-dioxepan-6-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 30A

3,5-dihidro-2*H*-1,4-dioxepin-6-il 1,1,2,2,3,3,4,4,4-nonafluorobutan-1-sulfonato

**[00365]** A una solución de 1,4-dioxepan-6-ona (300 mg) y fluoruro de nonafluorobutansulfonilo (900 mg) en dimetilformamida seca (5 ml) se agregó 2-metil-*N*-(tri(pirrolidin-1-il) fosforanilideno)-propan-2-amina (930 mg) por goteo a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 1 hora. Se prepararon dos viales adicionales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron, y la mezcla se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio y se extrajo con éter de petróleo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,93 (s, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,21-4,15 (m, 2H), 3,90-3,84 (m, 2H), 3,27-3,15 (m, 1H).

#### Ejemplo 30B

2-(2,3-dihidro-5*H*-1,4-dioxepin-6-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00366]** A una solución del Ejemplo 30A (400 mg) en dimetoxietano (5 ml) se agregaron 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (280 mg), acetato de potasio (300 mg), complejo de (1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodiclouro paladio(II) diclorometano) (37 mg) y (1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno) (28 mg) en atmósfera de N<sub>2</sub>. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas en atmósfera de nitrógeno. Se prepararon otros dos viales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron y la mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener el compuesto del título que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 30C

(2-(3,5-dihidro-2*H*-1,4-dioxepin-6-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00367]** A una solución del Ejemplo 30B (680 mg) y (2-cloropirimidin-4-il)metanol (400 mg) en 1,4-dioxano (4 ml) se agregó tetrakis[trifenilfosfina]paladio(0) (140 mg) y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). La mezcla se agitó en nitrógeno a 110 °C durante 12 horas. El líquido de reacción se enfrió hasta 25 °C y se filtró. El filtrado se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera dos veces. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró para obtener el producto crudo que se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (eluido con diclorometano : metanol = 1 : 5 a 1 : 3) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,52 (d, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,99 (d, 1H), 4,90 (s, 2H), 4,69 (br d, 2H),

4,34-4,30 (m, 2H), 4,03-3,97 (m, 2H), 3,49 (br s, 1H).

#### Ejemplo 30D

(2-(1,4-dioxepan-6-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00368]** A una mezcla de Pd/C al 10 % (153 mg) en tetrahidrofurano (20 ml) se agregó el Ejemplo 30C (300 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C a 15 psi de H<sub>2</sub> durante 12 horas. La reacción se filtró, y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo 60:40 - 40:60) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ ppm 8,69 (d, 1H), 7,45 (d, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,23-4,13 (m, 4H), 3,87-3,79 (m, 4H), 3,70-3,60 (m, 1H).

#### Ejemplo 30E

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(1,4-dioxepan-6-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00369]** Un vial que contenía el Ejemplo 30D (31 mg), Ejemplo 1Z (40 mg), trifenilfosfina (39 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (120 µL) y tetrahidrofurano (120 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 1,5-10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 30F

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[2-(1,4-dioxepan-6-il)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00370]** A una solución del Ejemplo 30E (45 mg) en diclorometano (230 µL) se agregó ácido trifluoroacético (230 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 5-85 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,78-8,68 (m, 2H), 7,47 (d, 1H), 7,26-7,08 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 6,79-6,68 (m,

1H), 6,27-6,17 (m, 1H), 5,87-5,76 (m, 1H), 5,20-5,00 (m, 2H), 4,93-4,80 (m, 1H), 4,52-4,36 (m, 2H), 4,17-4,02 (m, 4H), 3,81-3,53 (m, 8H), 3,01-2,87 (m, 1H), 2,75-2,59 (m, 2H), 2,49-2,37 (br s, 4H), 2,24 (s, 3H), 1,97 (s, 6H). MS (ESI)  $m/z$  944,25 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 31

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 31A

(*R*)-(6-(4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)fenil)pirimidin-4-il)metanol

**[00371]** Una mezcla de (6-cloropirimidin-4-il)metanol (102 mg), Ejemplo 16A (200 mg), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (5,7 mg), (1*S*,3*R*,5*R*,7*S*)-1,3,5,7-tetrametil-8-fenil-2,4,6-trioxa-8 fosfaadamantano (5,5 mg) y fosfato de potasio tribásico (265 mg) se purgó con argón durante 30 minutos. Se desgasificó y se agregó una solución de tetrahydrofurano (2,5 ml) y agua (0,62 ml). La mezcla de reacción se agitó en una unidad de microondas Biotage® Initiator durante 3 horas a 65 °C. Se agregó acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas. Al filtrado se le agregó acetato de etilo y agua. La fase acuosa se extrajo dos veces con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y luego se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y posteriormente se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (mediante elución con acetato de etilo al 40-100 % en heptano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  303,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 31B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahydro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00372]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra agitadora, se cargó con el Ejemplo 1Z (35 mg), el Ejemplo 31A (15,7 mg), trifenilfosfina (22,7 mg) y tetrametilazodicarboxamida (14,9 mg) y se purgó durante 30 minutos con argón. Se agregó una solución de tetrahydrofurano (0,5 ml) y tolueno (0,5 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 19 horas a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se agregaron trifenilfosfina (22,7 mg) y tetrametilazodicarboxamida (14,9 mg) y se

continuó la agitación durante 21 horas a temperatura ambiente. El material en la mezcla de reacción se separó por filtración y se agregó diclorometano a la fase orgánica. El material se lavó con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de agua y salmuera. La fase orgánica se secó mediante DryDisk® y posteriormente se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en un sistema Teledyne-Isco-Combiflash® (mediante elución con metanol al 0-20 % en diclorometano) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1093,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 31C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[6-(4-[[*(2R)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]fenil)pirimidin-4-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00373]** A una solución del Ejemplo 31B (44 mg) en diclorometano (270 µL) se agregó ácido trifluoroacético (310 µL). La mezcla de reacción se agitó durante 24 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró luego al vacío. El residuo se disolvió en diclorometano y se agregó solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase acuosa se extrajo dos veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secaron mediante DryDisk® y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC (columna Waters X-Bridge C8 19 x 150 mm 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5 a 100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 9,14 (d, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,18 (m, 2H), 8,00 (s, 1H), 7,20 (m, 2H), 7,14 (m, 2H), 7,09 (m, 2H), 6,88 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,18 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,20 (d, 1H), 5,15 (d, 1H), 4,87 (m, 1H), 4,41 (m, 2H), 4,05 (m, 2H), 3,89 (m, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,77 (m, 1H), 3,70-3,60 (m, 3H), 3,51 (m, 1H), 3,42 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,65 (m, 2H), 2,55-2,25 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 32

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-[(2-[(1*r*,4*r*)-4-[(1,4-dioxan-2-il)metoxi]ciclohexil]pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 32A

(*R*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-hidroxifenil)propanoato

**[00374]** A una solución del Ejemplo 1P (12 g) en tetrahidrofurano (300 ml) se agregó Pd/C (0,210 g) en una atmósfera de nitrógeno. La suspensión se desgasificó y se purgó con hidrógeno tres veces. La mezcla de reacción se agitó a 50 psi de hidrógeno a 50 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (eluido con éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,71-6,69 (m, 1H), 6,64-6,61 (m, 2H), 5,55 (s, 1H), 5,19-5,15 (dd, 1H), 3,14-3,02 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,97 (s, 9H), 0,17 (s, 6H).

#### Ejemplo 32B

(*R*)-*ter*-butil 2-acetoxi-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00375]** A una solución de Ejemplo 32A (8,8 g) en tetrahidrofurano (280 ml) se agregó hidruro de sodio (0,120 g, dispersión al 60 %) a 0 °C. Después de 15 minutos, se agregó por goteo (2-(clorometoxi)etil)- trimetilsilano (0,810 g) a la mezcla. La reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas en una atmósfera de nitrógeno. Se preparó un vial adicional como se describió anteriormente, y se combinaron las dos mezclas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,97-6,95 (m, 1H), 6,67-6,64 (m, 2H), 5,20-5,12 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,20-3,15 (dd, 1H), 2,97-2,91 (dd, 1H), 2,05 (s, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,99-0,94 (m, 11H), 0,17-0,16 (m, 6H), 0,03-0,00 (m, 9H).

#### Ejemplo 32C

(*R*)-*ter*-butil 3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)-2-hidroxipropanoato

**[00376]** A una solución del Ejemplo 32B (9 g) en alcohol etílico (280 ml) se agregó etanolato de sodio (6,3 mg) a 0 °C bajo flujo de nitrógeno. Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el

compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 6,96 (d, 1H), 6,70-6,63 (m, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,36-4,31 (m, 1H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,04-2,90 (m, 3H), 1,43 (s, 9H), 0,99 - 0,95 (m, 11H), 0,17 (s, 6H), 0,04-0,01 (m, 9H).

#### Ejemplo 32D

##### 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)tieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00377]** A una suspensión del Ejemplo 1E (25 g) en acetonitrilo (300 ml) se agregó *N*-clorosuccinimida (24 g) y  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (29 g). La mezcla de reacción se agitó a 15 °C en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. Se preparó otra reacción como se describió anteriormente, y se combinaron las dos mezclas de reacción. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (petróleo:acetato de etilo de 200:1 a 20:1) para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,01 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,01 (s, 6H).

#### Ejemplo 32E

##### 4-cloro-5-(3,5-dicloro-4-metoxi-2,6-dimetilfenil)-6-iodotieno[2,3-*d*]pirimidina

**[00378]** A una suspensión del Ejemplo 32D (20 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó diisopropilamida de litio (38,1 ml, 2 M) a -78 °C en nitrógeno, y la reacción se agitó durante 0,5 horas. Se agregó yodo (19,4 g) en tetrahidrofurano (100 ml) y la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 0,5 horas. La mezcla de reacción se calentó hasta 15 °C en atmósfera de nitrógeno durante 1 hora. Se prepararon otros dos viales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron y la mezcla resultante se trató con tiosulfato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo de 100:1 a 40:1) para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,96 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 1,95 (s, 6H).

#### Ejemplo 32F

##### 2,6-dicloro-4-(4-cloro-6-iodotieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenol

**[00379]** A una solución de Ejemplo 32E (7,5 g) en dicloroetano (100 ml) se agregó cloruro de aluminio (6,0 g) a 0 °C y se calentó a 68 °C durante 6 horas. Se prepararon dos viales adicionales como se describió anteriormente. Las tres reacciones se combinaron y la mezcla resultante se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado y cloruro de amonio acuoso saturado a 0 °C. La mezcla se extrajo con

acetato de etilo/tetrahidrofurano = 1:1 tres veces, y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo/tetrahidrofurano=20:1:1 a 10:1:1) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,85 (s, 1H), 6,23 (s, 1H), 2,00 (s, 6H).

#### Ejemplo 32G

2,6-dicloro-4-(4-cloro-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-5-il)-3,5-dimetilfenol  
**[00380]** A una suspensión del Ejemplo 32F (2,3 g) y 2-(ciclopent-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil -1,3,2- dioxaborolano (1,3 g) en agua (5 ml) y dioxano (50 ml) se agregó carbonato de cesio (3 g) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (0,535 g). La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. La mezcla resultante se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (*n*-hexano/acetato de etilo=100:1 a 15:1) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,13 (br s, 1H), 8,71-9,01 (m, 1H), 6,10 (d, 1H), 2,39 (td, 2H), 2,08-2,17 (m, 2H), 1,94 (s, 6H), 1,80 (quin, 2H).

#### Ejemplo 32H

(*R*)-5-(4-((1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-4-cloro-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidina  
**[00381]** A una suspensión del Ejemplo 32G (6,6 g) y Ejemplo 1K (9,4 g) en tetrahidrofurano (80 ml) se agregó trifenilfosfina (8,1 g) y (*E*)-di-*ter*-butil diazen-1,2-dicarboxilato (7,1 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se calentó hasta 25 °C y se agitó durante 12 horas. La reacción se concentró para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 94:6) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,79 (s, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,35 (d, 4H), 7,31-7,25 (m, 3H), 7,19 (dd, 2H), 6,87-6,77 (m, 5H), 5,95 (br s, 1H), 5,88-5,74 (m, 1H), 5,26-5,07 (m, 2H), 4,81-4,70 (m, 1H), 3,96 (d, 2H), 3,90-3,83 (m, 2H), 3,81-3,77 (m, 7H), 3,53 (d, 2H), 2,42-2,32 (m, 2H), 2,19 (br t, 2H), 2,01 (d, 6H), 1,89-1,77 (m, 3H).

#### Ejemplo 32I

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-

butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00382]** A una suspensión del Ejemplo 32H (4,8 g) y Ejemplo 32C (3,3 g) en *ter*-butanol (60 ml) se agregó carbonato de cesio (6,6 g) a 25 °C bajo flujo de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 65 °C durante 16 horas. La reacción se inactivó con agua y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 95:5) para obtener el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

#### Ejemplo 32J

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*S*)-1-(aliloxi)-3-hidroxiopropan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00383]** A una solución del Ejemplo 32I (3,5 g) en metanol (25 ml) y diclorometano (25 ml) se agregó ácido fórmico (4,1 ml) a 0°C. La reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas. Se prepararon tres viales adicionales como se describió anteriormente, y las cuatro mezclas de reacción se combinaron. La mezcla combinada se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y se extrajo con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 97:3 a 90:10) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,48 (s, 1H), 7,35-7,24 (m, 2H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,91 (d, 1H), 6,87-6,79 (m, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,38 (d, 1H), 5,94-5,77 (m, 2H), 5,34 (t, 1H), 5,23 (dd, 1H), 5,19-5,09 (m, 3H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,04-3,93 (m, 3H), 3,92-3,79 (m, 5H), 3,78-3,70 (m, 5H), 2,58 (d, 2H), 2,51 (dd, 1H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,27-2,15 (m, 5H), 2,00 (s, 3H), 1,92-1,80 (m, 5H), 1,27 (s, 11H), 1,02-0,82 (m, 14 H), 0,10 (d, 6H), 0,01 (s, 9H).

#### Ejemplo 32K

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00384]** A una solución del Ejemplo 32J (4,6 g) y trietilamina (2,6 ml) en diclorometano (100 ml) se agregó cloruro de *para*-toluenosulfonilo (2,6 g) a 0 °C, y la reacción se agitó a 25 °C por 40 horas. Se preparó un vial adicional como se describió

anteriormente. Las dos mezclas se combinaron y se vertieron en agua y se extrajeron con diclorometano tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 97:3 a 90:10) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,81 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,61 (dd, 1H), 6,39 (d, 1H), 5,91 (br s, 1H), 5,82-5,67 (m, 1H), 5,35-5,27 (m, 1H), 5,21-5,06 (m, 4H), 4,67-4,57 (m, 1H), 4,51-4,37 (m, 2H), 4,14 (q, 1H), 3,94-3,79 (m, 3H), 3,78-3,66 (m, 4H), 2,62-2,49 (m, 2H), 2,46-2,37 (m, 5H), 2,23 (br t, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,99 (s, 3H), 1,92-1,81 (m, 2H), 1,33-1,15 (m, 12H), 0,93 (s, 11H), 0,10 (d, 6H), 0,00 (s, 9H).

#### Ejemplo 32L

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-(ciclopent-1-en-1-il)tieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-hidroxi-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00385]** A una solución del Ejemplo 32K (4,6 g) en diclorometano (46 ml) se agregó fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (5,2 ml, 1 M) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 25 °C durante 16 horas en atmósfera de nitrógeno. Se preparó un vial adicional como se describió anteriormente. Las dos mezclas se combinaron, se vertieron en agua y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,47 (s, 1H), 7,80 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,92 (d, 1H), 6,65 (dd, 1H), 6,02 (d, 1H), 5,89 (br s, 1H), 5,83-5,68 (m, 1H), 5,39 (dd, 1H), 5,22-5,09 (m, 5H), 4,70 (t, 1H), 4,51-4,41 (m, 2H), 3,98-3,67 (m, 7H), 2,83 (dd, 1H), 2,49-2,34 (m, 6H), 2,28-2,15 (m, 5H), 2,00-1,81 (m, 5H), 1,33 (s, 10H), 0,99-0,91 (m, 2H), 0,04-0,03 (m, 9H).

#### Ejemplo 32M

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-20,22-dimetil-16-(((prop-2-en-1-il)oxi]metil)-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00386]** A una solución del Ejemplo 32L (3,6 g) en dimetilformamida (40 ml) se agregó carbonato de cesio (5,6 g) a 0 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 16

horas en atmósfera de nitrógeno. Se preparó un vial adicional como se describió anteriormente. Las dos mezclas se combinaron, se inactivaron con agua y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el compuesto del título.  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 8,55 (s, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,03-5,90 (m, 1H), 5,87 (dd, 1H), 5,79-5,67 (m, 2H), 5,34 (qd, 1H), 5,28-5,20 (m, 1H), 5,15 (s, 2H), 5,03-4,92 (m, 1H), 4,68 (dd, 1H), 4,37-4,29 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 2H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,49 (dd, 1H), 2,87-2,77 (m, 1H), 2,35 (dt, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 5H), 1,79 (m, 2H), 1,13 (s, 10H), 0,01-0,00 (m, 9H).

#### Ejemplo 32N

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-16-(hidroximetil)-20,22-dimetil-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00387]** A una solución desgasificada del Ejemplo 32M (2,3 g) en tetrahydrofurano (50 ml) y metanol (50 ml) en atmósfera de nitrógeno se agregó 1,3-dimetilpirimidin - 2,4,6,(1*H*,3*H*,5*H*)-triona (2,5 g) y tetrakis(trifenilfosfina) paladio(0) (2,3 g), y la reacción se agitó a 30 °C durante 18 horas. Se preparó un vial adicional como se describió anteriormente. Las mezclas se combinaron, se vertieron en agua y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo=100:6 a 100:10) para proporcionar el compuesto del título que se usó en la siguiente etapa directamente.

#### Ejemplo 32O

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-20,22-dimetil-16-[[4-metilbencen-1-sulfonil]oxi]metil]-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00388]** A una solución del Ejemplo 32N (1,3 g) y trietilamina (1,1 ml) en diclorometano (50 ml) se agregó cloruro de toluenosulfonilo (1,2 g) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 12 horas. Se prepararon tres viales adicionales como se describió anteriormente. Las mezclas se combinaron, se

inactivaron con agua y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para obtener un residuo que se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:acetato de etilo = 100:1 a 100:5) para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,55 (s, 1H), 7,86 (d, 2H), 7,37 (d, 2H), 6,96 (d, 1H), 6,69 (dd, 1H), 5,81 (dd, 1H), 5,76-5,68 (m, 2H), 5,15 (s, 2H), 5,03-4,87 (m, 1H), 4,58 (dd, 1H), 4,46-4,36 (m, 2H), 4,20 (d, 1H), 3,76 (t, 3H), 3,41 (dd, 1H), 2,84 (br d, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,36 (br s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98 (s, 5H), 1,90-1,73 (m, 3H), 1,29 (br d, 2H), 1,14 (s, 9H), 1,00-0,92 (m, 3H), 0,00 (s, 9H).

#### Ejemplo 32P

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00389]** A una solución del Ejemplo 32O (1,6 g) en *N,N*-dimetilformamida (16 ml) se agregó 1-metilpiperazina (16 ml) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la reacción se agitó a 55 °C durante 12 horas. Se prepararon otros dos viales como se describió anteriormente. Las tres mezclas de reacción se combinaron y se concentraron hasta obtener un residuo. El residuo se disolvió en acetato de etilo y se lavó con salmuera dos veces. La fase orgánica se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar el producto crudo. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo:acetato de etilo = 1:1) para proporcionar el compuesto del título.

#### Ejemplo 32Q

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-hidroxi-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00390]** A una solución del Ejemplo 32P (2,1 g) en diclorometano (75 ml) se agregó HCl (1,1 ml, 1 M en metanol) en atmósfera de nitrógeno a 0 °C, y la reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. Se prepararon dos viales adicionales como se describió anteriormente. Las tres mezclas de reacción se combinaron, se inactivaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio a 0 °C y se extrajeron con acetato de etilo tres veces. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron para

proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,57 (s, 1H), 6,76-6,61 (m, 2H), 5,94 (dd, 1H), 5,73 (br s, 1H), 5,64 (d, 1H), 4,89 (q, 1H), 4,67-4,52 (m, 1H), 4,31 (br d, 1H), 3,66-3,49 (m, 1H), 2,91 (dd, 1H), 2,83-2,67 (m, 3H), 2,66-2,43 (m, 6H), 2,43-2,27 (m, 5H), 2,17-1,99 (m, 8H), 1,81 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).

#### Ejemplo 32R

(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00391]** A una solución agitada del Ejemplo 9C (750 mg) en tetrahidrofurano (10 ml) a temperatura ambiente se agregó fluoruro de cesio (2 g) y metanol (3 ml), y la reacción se agitó durante 3 días. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice en fase normal que se eluyó con acetato de etilo al 30 % en diclorometano, luego con amoníaco 7 N al 5 % en metanol en diclorometano para proporcionar el compuesto del título como una mezcla de isómeros. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,60 (d, 1H), 7,09 (d, 1H), 4,77-4,66 (m, 2H), 3,86-3,67 (m, 5H), 3,66-3,57 (m, 2H), 3,53 (dd, 1H), 3,49-3,39 (m, 2H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,23-2,13 (m, 2H), 2,12-2,05 (m, 2H), 1,76-1,61 (m, 2H), 1,48-1,35 (m, 2H).

#### Ejemplo 32S

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00392]** Un vial que contenía el Ejemplo 32R (47 mg), Ejemplo 32Q (40 mg), trifenilfosfina (40 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (130 μL) y tetrahidrofurano (130 μL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0-10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título como una mezcla de diastereómeros.

#### Ejemplo 32T

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-[(2-((1*r*,4*r*)-4-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)ciclohexil)pirimidin-4-il)metoxi]-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00393]** A una solución del Ejemplo 32S (48 mg) en diclorometano (230 µL) se agregó ácido trifluoroacético (230 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 5-85 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77-6,69 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 5,85-5,80 (m, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 5,16-4,98 (m, 2H), 4,94-4,80 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,65-3,19 (m, 12H), 2,92-2,61 (m, 6H), 2,45 (br s, 4H), 2,36-2,26 (m, 2H), 2,22 (s, 3H), 2,10-1,83 (m, 10H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,65-1,50 (m, 2H), 1,36-1,15 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1013,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 33

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 33A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00394]** Un vial que contenía el Ejemplo 28F (52 mg), Ejemplo 32Q (40 mg), trifenilfosfina (40 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (130 µL) y tetrahidrofurano (130 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 1-10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 33B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*R*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00395]** A una solución del Ejemplo 33A (46 mg) en diclorometano (210 µL) se

agregó ácido trifluoroacético (210 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 5-85 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,42 (d, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,75-6,69 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,18-5,01 (m, 2H), 4,92-4,85 (m, 1H), 4,55-4,43 (m, 2H), 3,75-3,35 (m, 10H), 3,31-3,21 (m, 1H), 2,91-2,60 (m, 6H), 2,44 (br s, 6H), 2,36-2,25 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 1,98-1,66 (m, 9H), 1,66-1,42 (m, 4H). MS (ESI) *m/z* 1044,9 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 34

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 34A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00396]** Un vial que contenía el Ejemplo 40A (52 mg), Ejemplo 32Q (40 mg), trifenilfosfina (40 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (130 µL) y tetrahidrofurano (130 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 1-8,5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 34B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00397]** A una solución del Ejemplo 34A (47 mg) en diclorometano (210 µL) se agregó ácido trifluoroacético (210 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La

reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 10-95 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,72 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,84-6,78 (m, 1H), 6,74-6,68 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,19-5,02 (m, 2H), 4,90-4,84 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 2H), 3,76-3,35 (m, 12H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 4H), 2,48-2,26 (m, 8H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,66 (m, 14 H). MS (ESI) *m/z* 1045,1 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 35

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 35A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00398]** Un vial que contenía el Ejemplo 45A (52 mg), Ejemplo 32Q (40 mg), trifenilfosfina (40 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (130 µL) y tetrahidrofurano (130 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0,5-9 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 35B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00399]** A una solución del Ejemplo 35A (50 mg) en diclorometano (230 µL) se agregó ácido trifluoroacético (230 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y

acetonitrilo. La mezcla se purificó mediante RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 10-95 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (d, 1H), 8,65 (s, 1H), 7,39 (d, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,77-6,70 (m, 1H), 6,25-6,19 (m, 1H), 5,84-5,79 (m, 1H), 5,78-5,75 (m, 1H), 5,20-5,04 (m, 2H), 4,90-4,81 (m, 1H), 4,54-4,43 (m, 2H), 3,75-3,39 (m, 12H), 3,32-3,25 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 1H), 2,76-2,61 (m, 4H), 2,48-2,26 (m, 8H), 2,22 (s, 3H), 2,06-1,68 (m, 14 H). MS (ESI) *m/z* 1043,0 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 36

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 36A

(*S*)-*N*-((1,4-dioxan-2-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

**[00400]** 2-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (325 mg) se disolvió en dimetilsulfóxido (5 ml). Se agregó clorhidrato de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina (246 mg), seguido de *N*-etil-*N*-isopropilpropan-2-amina (753 mg). La solución se calentó hasta 120 °C durante seis horas y se enfrió. La solución se agregó a agua (15 ml) y salmuera (3 ml). La solución se extrajo con diclorometano (20 ml) tres veces. Los extractos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna flash en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de metanol de 0 % a 10 % en diclorometano. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,73 (dd, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,46 (td, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (dd, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,07 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 321,3 (M+H)<sup>+</sup>, 319,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 36B

(*S*)-(2-(6-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00401]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36A por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,99 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 8,26 (dd, 1H), 7,34 (d, 1H), 7,13 (t, 1H), 6,61 (d, 1H), 5,60 (t, 1H), 4,57 (d, 2H), 3,76 (td, 2H), 3,72-3,63 (m, 2H), 3,58 (td, 1H), 3,48 (td, 1H), 3,38 (m,

2H), 3,27 (m, 1H). MS (ESI)  $m/z$  303,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00402]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36B por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI)  $m/z$  1095,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 36D

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00403]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 36C por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 9,00 (s, 1H), 8,75 (s, 2H), 8,26 (dd, 1H), 7,36 (d, 1H), 7,24-7,11 (m, 5H), 6,87 (d, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,62 (m, 1H), 6,24 (m, 1H), 5,80 (s, 1H), 5,17 (q, 2H), 4,85 (m, 1H), 4,45 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,68-3,59 (m, 4H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,51-3,45 (m, 2H), 2,98 (d, 2H), 2,72-2,62 (m, 3H), 2,50-2,32 (m, 6H), 2,18 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,95 (s, 3H). MS (ESI)  $m/z$  1037,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 37

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 37A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00404]** Un vial que contenía el Ejemplo 28G (33 mg), Ejemplo 32Q (30 mg), trifenilfosfina (25 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (17 mg) en tolueno (100  $\mu$ L) y tetrahidrofurano (100  $\mu$ L) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco

Combiflash® Rf+ column Gold de sílice de 12 g que se eluyó con metanol al 0-9 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 37B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00405]** A una solución del Ejemplo 37A (21 mg) en diclorometano (100 µL) se agregó ácido trifluoroacético (100 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,71 (d, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,83 (d, 1H), 6,77-6,64 (m, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,89-5,80 (m, 1H), 5,79-5,72 (m, 1H), 5,19-5,00 (m, 2H), 4,96-4,82 (m, 1H), 4,58-4,37 (m, 2H), 3,74-3,21 (m, 12H), 3,04-2,92 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,78-2,61 (m, 2H), 2,41 (br s, 6H), 2,35-2,26 (m, 2H), 2,21 (s, 3H), 2,03 (s, 3H), 2,00-1,58 (m, 12H). MS (ESI) *m/z* 1045,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 38

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 38A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00406]** Un vial que contenía el Ejemplo 42A (52 mg), Ejemplo 32Q (40 mg), trifenilfosfina (40 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (26 mg) en tolueno (130 µL) y tetrahidrofurano (130 µL) se agitó a 50 °C durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ column Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0,5-

8,5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 38B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00407]** A una solución del Ejemplo 38A (49 mg) en diclorometano (220 µL) se agregó ácido trifluoroacético (220 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,72 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,81 (d, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 6,23-6,13 (m, 1H), 5,86-5,81 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 2H), 4,91-4,82 (m, 1H), 4,56-4,40 (m, 2H), 3,78-3,38 (m, 12H), 3,33-3,24 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 1H), 2,78-2,62 (m, 4H), 2,60-2,25 (m, 8H), 2,19 (s, 3H), 2,09-1,65 (m, 14 H). MS (ESI) *m/z* 1042,9 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 39

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 39A

8-metilen-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

**[00408]** A una solución de bromuro de metiltrifenilfosfonio (68,6 g) en tetrahidrofurano (200 ml) se agregó *n*-butil litio (77 ml, 2,5 M en tetrahidrofurano) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a -78 °C, 30 minutos a 0 °C y se enfrió hasta -78 °C. Se agregó una solución de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ona (50 g) en tetrahidrofurano (200 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C y se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo : acetato de etilo = 5:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,67 (s, 2H), 3,97 (s, 4H), 2,31-2,27 (m, 4H), 1,72-1,64 (m, 3H).

#### Ejemplo 39B

8-(bromometil)-8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

**[00409]** A una mezcla del Ejemplo 39A (10 g) y 1-bromopirrolidin-2,5-diona (13,85 g) en diclorometano (150 ml) se agregó trihidrofluoruro de trietilamina (15,68 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas, se vertió en solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (500 ml) y se extrajo con diclorometano (500 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con HCl acuoso 0,1 M (2 x 200 ml) y solución acuosa de hidrogenocarbonato de sodio al 5 % (2 x 200 ml), se secaron en MgSO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo : acetato de etilo = 3:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,99-3,92 (m, 4H), 3,48 (d, 2H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,91-1,64 (m, 6H).

Ejemplo 39C

Acetato de (8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metilo

**[00410]** A una mezcla del Ejemplo 39B (10 g) y yoduro de potasio (0,656 g) en dimetilformamida (100 ml) se agregó acetato de potasio (38,8 g) a 25 °C. La mezcla se calentó a 135 °C durante 16 horas, se enfrió, se vertió en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo : acetato de etilo = 3:1 a 1:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,11 (d, 2H), 3,99-3,93 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,97-1,63 (m, 8H).

Ejemplo 39D

(8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-il)metanol

**[00411]** A una solución del Ejemplo 39C (25 g) en tetrahidrofurano (200 ml) y agua (100 ml) se agregó hidróxido de litio monohidrato (6,78 g) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a 25 °C, se vertió en H<sub>2</sub>O (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice (que se eluyó con éter de petróleo : acetato de etilo=3:1) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,99-3,93 (m, 4H), 3,64-3,57 (m, 2H), 2,03-2,01 (m, 2H), 1,89-1,86 (m, 3H), 1,68-1,63 (m, 4H).

Ejemplo 39E

(R)-8-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-8-fluoro-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

**[00412]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28A, mediante la sustitución de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato con (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4,01-3,89 (m, 4H), 3,84-3,67 (m, 5H), 3,65-3,38 (m, 6H), 2,03-1,83 (m, 4H), 1,80-1,57 (m, 4H).

#### Ejemplo 39F

(*R*)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexanona

**[00413]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28B mediante la sustitución del Ejemplo 28A con el Ejemplo 39E. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 3,89-3,29 (m, 11H), 2,67 (dt, 2H), 2,41-2,20 (m, 4H), 2,04-1,75 (m, 2H).

#### Ejemplo 39G

4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

**[00414]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28C mediante la sustitución del Ejemplo 28B con el Ejemplo 39F. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 5,67 (br s, 1H), 3,87-3,32 (m, 11H), 2,68-2,26 (m, 4H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 1H).

#### Ejemplo 39H

2-(4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano

**[00415]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28D mediante la sustitución del Ejemplo 28C con el Ejemplo 39G. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 6,43 (br d, 1H), 3,84-3,38 (m, 11H), 2,42-2,12 (m, 4H), 1,97-1,83 (m, 1H), 1,82-1,57 (m, 1H), 1,26 (s, 17H).

#### Ejemplo 39I

(2-(4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00416]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28E mediante la sustitución del Ejemplo 28D con el Ejemplo 39H. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,87-3,39 (m, 11H), 2,78 (br d, 2H), 2,70-2,45 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 1H).

#### Ejemplo 39J

(2-((1*R*,4*S*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00417]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28F mediante la sustitución del Ejemplo 28E con el Ejemplo 39I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,10 (d, 1H), 4,74 (d, 2H), 3,88-3,39 (m, 11H), 2,98-2,85 (m, 1H),

2,20-1,92 (m, 6H), 1,69-1,42 (m, 3H). MS (ESI)  $m/z$  341,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 39K

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00418]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 39J.

#### Ejemplo 39L

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00419]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 39K. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ 8,77-8,70 (m, 2H), 7,43 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 4H), 6,87 (d, 1H), 6,76 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,11 (q, 2H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,78-3,52 (m, 12H), 3,03-2,79 (m, 4H), 2,73-2,65 (m, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,00 (s, 3H), 1,97-1,78 (m, 9H), 1,16-1,14 (m, 2H). MS (ESI)  $m/z$  1075,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 40A

(2-((*S*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00420]** El Ejemplo 39I racémico se separó mediante SFC en una SFC preparativa Thar SFC80 (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm i.d. 5 μm; fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para metanol (NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O al 0,1 %); gradiente: B%=45 %; velocidad de flujo: 85 g/minuto; longitud de onda: 220 nm; temperatura de columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar; tiempo de ciclo: 22 minutos; cantidad de inyección: 25 mg por inyección) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,92-3,38 (m, 12H), 2,92-2,41 (m, 4H), 2,21-2,02 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 1H).

#### Ejemplo 40B

(2-((*R*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00421]** El compuesto del título se obtuvo a partir de la separación de SFC en el Ejemplo 40A. <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,21 (br s, 1H), 7,08 (d, 1H), 4,73 (s, 2H), 3,92-3,37 (m, 12H), 2,90-2,43 (m, 4H), 2,18-2,04 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 1H).

#### Ejemplo 40C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-(((2*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il}pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00422]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 40A. MS (ESI) *m/z* 1129,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 40D

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-(((2*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il}pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00423]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 40C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,74 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,79 (d, 1H), 5,13 (q, 2H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,78-3,44 (m, 15H), 2,96 (d, 2H), 2,72-2,62 (m, 3H), 2,44-2,27 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 2,08-1,92 (m, 14H), 1,88-1,66 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1073,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-(((2*R*)-1,4-dioxan-2-il)metil)amino]piridin-3-il}pirimidin-4-il)metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 41A

(*R*)-*N*-((1,4-dioxan-2-il)metil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-amina

**[00424]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución de hidrocloreuro de

(*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina por hidrocloreto de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanamina en el Ejemplo 36A. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,22 (d, 1H), 7,52 (dd, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,47 (d, 1H), 3,73 (dd, 2H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,45 (td, 1H), 3,31 (m, 2H), 3,23 (dd, 1H), 1,31 (s, 3H), 1,25 (s, 6H), 1,07 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 321,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41B

(*R*)-(2-(6-(((1,4-dioxan-2-il)metil)amino)piridin-3-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00425]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41A por el Ejemplo 2A en el Ejemplo 2B. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,95 (d, 1H), 8,71 (d, 1H), 8,22 (dd, 1H), 7,30 (d, 1H), 7,09 (t, 1H), 6,57 (d, 1H), 5,56 (t, 1H), 4,53 (d, 2H), 3,73 (td, 2H), 3,68-3,58 (m, 2H), 3,54 (td, 1H), 3,44 (td, 1H), 3,34 (m, 2H), 3,23 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 303,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41C

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00426]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41B por el Ejemplo 7B en el Ejemplo 7C. MS (ESI) *m/z* 1095,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 41D

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[6-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metil}amino)piridin-3-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00427]** El compuesto del título se preparó mediante la sustitución del Ejemplo 41C por el Ejemplo 7C en el Ejemplo 7D. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,93 (s, 1H), 8,67 (s, 2H), 8,19 (dd, 1H), 7,29 (d, 1H), 7,15-7,04 (m, 5H), 6,80 (d, 1H), 6,68 (dd, 1H), 6,54 (d, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,74 (d, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,78 (m, 1H), 4,37 (m, 2H), 3,72-3,65 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,50 (td, 2H), 3,40 (td, 2H), 3,31 (m, 2H), 3,20 (dd, 1H), 2,90 (d, 2H), 2,60 (m, 2H), 2,37 (m, 6H), 2,14 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,88 (s, 3H). MS (ESI) *m/z* 1037,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 42

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-

trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 42A

(2-((*R*)-4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00428]** El Ejemplo 28E racémico se separó mediante SFC en una SFC preparativa Thar SFC80 (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm i.d. 5  $\mu$ m; fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para metanol (hidróxido de amoníaco al 0,1 %); gradiente: B%=45 %; velocidad de flujo: 85 g/min; longitud de onda: 220 nm; temperatura de columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar; tiempo de ciclo: 22 minutos; cantidad de inyección: 25 mg por inyección) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  ppm 8,63 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,73 (d, 2H), 3,92-3,38 (m, 12H), 2,92-2,41 (m, 4H), 2,21-2,02 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 1H).

#### Ejemplo 42B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00429]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 42A.

#### Ejemplo 42C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00430]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 42B. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,74 (t, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,24-7,11 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,23 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,20-5,06 (m, 2H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,76-3,68 (m, 3H), 3,66-3,53 (m, 9H), 3,01-2,90 (m, 1H), 2,68 (dd, 3H), 2,45 (s, 1H), 2,39 (s, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,86-1,68 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 1073,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 43

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-

trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 43A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00431]** Un vial que contenía el Ejemplo 40B (63 mg), Ejemplo 1Z (50 mg), trifenilfosfina (49 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (32 mg) en tolueno (150 µL) y tetrahidrofurano (150 µL) se agitó a 50 °C durante 2,5 horas y a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0,5-9,5 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 43B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00432]** A una solución del Ejemplo 43A (49 mg) en diclorometano (300 µL) se agregó ácido trifluoroacético (300 µL), y la reacción se agitó durante 5 horas. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para proporcionar un residuo después de la liofilización que se purificó adicionalmente mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 10-25 % en diclorometano para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,77-8,70 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,24-7,09 (m, 5H), 6,84 (d, 1H), 6,78-6,70 (m, 1H), 6,27-6,19 (m, 1H), 5,84-5,78 (m, 1H), 5,21-5,03 (m, 2H), 4,91-4,80 (m, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 3,77-3,39 (m, 12H), 3,32-3,24 (m, 1H), 3,00-2,90 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 4H), 2,58-2,37 (m, 6H), 2,23 (s, 3H), 2,07-1,91 (m, 8H), 1,85-1,66 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1073,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 44

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-

il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 44A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-[[*(2S)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00433]** El Ejemplo 9E (74 mg) y el Ejemplo 1Z (65 mg) se azeotroparon con tolueno y tetrahidrofurano tres veces. El residuo se recogió en tolueno (200 µL) y tetrahidrofurano (200 µL), y se agregaron trifenilfosfina (63 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (41 mg). La reacción se calentó hasta 50 °C durante 6 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 1-10 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 44B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-[[*(2S)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00434]** A una solución del Ejemplo 44A (85 mg) en diclorometano (390 µL) se agregó ácido trifluoroacético (390 µL), y la reacción se agitó durante la noche. La reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna™ (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,72-8,67 (m, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,23-7,09 (m, 5H), 6,81 (d, 1H), 6,71 (dd, 1H), 6,18-6,11 (m, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 5,17-5,00 (m, 2H), 4,94-4,83 (m, 1H), 4,49-4,36 (m, 2H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 6H), 3,48-3,22 (m, 6H), 2,97-2,88 (m, 1H), 2,82-2,60 (m, 3H), 2,56-2,28 (br m, 4H), 2,18 (s, 3H), 2,09-2,00 (m, 2H), 1,99-1,91 (m, 8H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,33-1,18 (m, 2H).

#### Ejemplo 45

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-[[*(2S)*-1,4-dioxan-2-il]metoxi]metil]-4-

fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 45A

(2-((*S*)-4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il)pirimidin-4-il)metanol

**[00435]** El Ejemplo 28E racémico se separó mediante SFC en una SFC preparativa Thar SFC80 (columna: Chiralpak AD-H, 250 x 30 mm i.d. 5 µm; fase móvil: A para CO<sub>2</sub> y B para metanol (NH<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O al 0,1 %); gradiente: B%=45 %; velocidad de flujo: 85 g/minuto; longitud de onda: 220 nm; temperatura de columna: 40 °C; contrapresión del sistema: 100 bar; tiempo de ciclo: 22 minutos; cantidad de inyección: 25 mg por inyección) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8,63 (d, 1H), 7,22 (br s, 1H), 7,07 (d, 1H), 4,73 (br s, 2H), 3,95-3,33 (m, 12H), 2,88-2,39 (m, 4H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 1H).

#### Ejemplo 45B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00436]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 45A. MS (ESI) *m/z* 1129,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 45C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(4*S*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il]metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00437]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 45B. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,77-8,71 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,25-7,10 (m, 5H), 6,85 (d, 1H), 6,75 (dd, 1H), 6,24 (dd, 1H), 5,78 (d, 1H), 5,21-5,05 (m, 2H), 4,85 (q, 1H), 4,45 (d, 2H), 3,78-3,50 (m, 11H), 2,96 (d, 2H), 2,72-2,64 (m, 3H), 2,48-2,29 (m, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,00 (s, 4H), 1,95 (s, 3H), 1,88-1,65 (m, 1H). MS (ESI) *m/z* 1073,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi)metil]-4-

fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 46A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00438]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 28G. MS (ESI) *m/z* 1131,54 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 46B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00439]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 46A. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,76-8,69 (m, 2H), 7,45 (d, 1H), 7,24-7,09 (m, 4H), 6,84 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,17 (d, 1H), 5,83 (d, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,73-3,51 (m, 13H), 3,51-3,41 (m, 3H), 3,05-2,87 (m, 3H), 2,68 (t, 3H), 2,36 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (dd, 9H), 1,85-1,78 (m, 2H), 1,72-1,62 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1073,1 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 47

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 47A

(2-((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il)metanol

**[00440]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 28F mediante la sustitución del Ejemplo 28E con el Ejemplo 39I.

#### Ejemplo 47B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-

metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00441]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5F mediante la sustitución del Ejemplo 5E con el Ejemplo 47A. MS (ESI) *m/z* 1133,5 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 47C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00442]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 5G mediante la sustitución del Ejemplo 5F con el Ejemplo 47B. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (d, 2H), 7,44 (d, 1H), 7,24 – 7,09 (m, 4H), 6,85 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,20 (dd, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,10 (q, 2H), 4,88 (d, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,73-3,38 (m, 5H), 3,01-2,90 (m, 3H), 2,75-2,61 (m, 3H), 2,46 (s, 2H), 2,38 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,97 (d, 9H), 1,82 (d, 2H), 1,66 (q, 2H). MS (ESI) *m/z* 1075,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 48

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 48A

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00443]** El Ejemplo 40B (43 mg) y el Ejemplo 32P (50 mg) se azeotroparon con tolueno y tetrahidrofurano tres veces. El residuo se recogió en tolueno (160 μL) y tetrahidrofurano (160 μL), y se agregaron trifenilfosfina (50 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (33 mg). La mezcla de reacción se calentó hasta 50 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo, se filtró sobre tierra de diatomeas y se concentró. El residuo crudo se purificó mediante MPLC en fase normal en una columna Teledyne Isco Combiflash® Rf+ columna Gold de sílice de 4 g que se eluyó con metanol al 0-7 % en diclorometano para obtener el compuesto del título.

#### Ejemplo 48B

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-(ciclopent-1-en-1-il)-10-({2-[(4*R*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)-4-fluorociclohex-1-en-1-il]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00444]** A una solución del Ejemplo 48A (59 mg) en diclorometano (270 µL) se agregó ácido trifluoroacético (270 µL), y la mezcla de reacción se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se concentró en una corriente de nitrógeno y se recogió en agua y acetonitrilo. La mezcla se purificó por RP-HPLC en un Gilson PLC 2020 mediante el uso de una columna Luna® (250 x 50 mm, 10 mm, 30-80 % durante 30 minutos con acetonitrilo en agua que contenía acetato de amonio 10 mM) para obtener el compuesto del título después de liofilización. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetil sulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,72 (d, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,17-7,08 (m, 1H), 6,82 (d, 1H), 6,77-6,68 (m, 1H), 6,24-6,15 (m, 1H), 5,87-5,80 (m, 1H), 5,79-5,73 (m, 1H), 5,20-5,02 (m, 2H), 4,93-4,81 (m, 1H), 4,57-4,41 (m, 2H), 3,77-3,38 (m, 16H), 3,33-3,23 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,78-2,60 (m, 3H), 2,58-2,26 (m, 8H), 2,21 (s, 3H), 2,07-1,86 (m, 8H), 1,81-1,65 (m, 2H). MS (ESI) *m/z* 1043,2 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 49

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 49A

4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)-2-cloropirimidina

**[00445]** A un matraz que contenía (2-cloropirimidin-4-il)metanol (5,00 g) en *N,N*-dimetilformamida (40 ml) se agregó *ter*-butilclorodifenilsilano (9,51 g) seguido de imidazol (4,71 g). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> (cartucho de gel de sílice de 100 g, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 383,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49B

etil 4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohex-3-enocarboxilato

**[00446]** Un matraz de 250 ml, equipado con una barra agitadora, se cargó con el Ejemplo 49A (4,00 g), etil 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)ciclohex-3-encarboxilato (3,80 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,764 g) y fosfato de potasio (5,54 g). El matraz se tapó, luego se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó 1,4-dioxano (55 ml) y agua (13,75 ml) y la mezcla de agitación se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces más. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se vertió en un embudo de separación que contenía agua y salmuera, y se extrajo tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos se combinaron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> (cartucho de gel de sílice de 100 g, que se eluyó con 0-30 % de acetato de etilo/hexanos) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 501,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49C

(4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohex-3-en-1-il)metanol

**[00447]** A una solución del Ejemplo 49B (2,081 g) en tetrahidrofurano (5 ml) a 0 °C se agregó hidruro de litio diisobutil-*ter*-butoxialuminio (0,25 M en tetrahidrofurano/hexanos, 66,5 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 25 minutos. La mezcla de reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición lenta de solución de sal acuosa saturada de Rochelle (20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo y los orgánicos se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en un sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 100 g (que se eluyó con acetato de etilo/hexanos al 0-100 %) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 459,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49D

((1*r*,4*r*)-4-(4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidin-2-il)ciclohexil)metanol

**[00448]** Se agregaron Ejemplo 49C (2,095 g) y tetrahidrofurano (14,5 ml) a la suspensión de agua Ra-Ni 2800 (2,0 g) en un reactor Hast C de 25 ml, y la mezcla se agitó a 50 psi de hidrógeno durante una hora. La mezcla de reacción se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía flash en un sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 100 g (que se eluyó con acetato de etilo/hexanos al 20-100 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,75 (d, 1H), 7,64 (dt, 4H), 7,43 (dddd, 7H), 4,72 (s, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,28–3,15 (m, 2H), 2,65 (tt, 1H), 1,96–1,77 (m, 4H), 1,58–1,31 (m, 3H), 1,05 (s, 9H), 1,04–0,93 (m, 2H). MS (ESI) *m/z*

461,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49E

(S)-(1,4-dioxan-2-il)metil trifluorometansulfonato

**[00449]** Una mezcla de agitación de (*R*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (1,5 g) y piridina (1,078 ml) en diclorometano (52,4 ml) se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C con un baño de enfriamiento de metanol/hielo. El anhídrido trifluorometansulfónico (3,76 g) se agregó luego por goteo como una solución de diclorometano (7,49 ml). La agitación se continuó a -10 °C durante 2 minutos. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con diclorometano, se lavó con solución acuosa de HCl 1 M y salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para obtener el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, cloroformo-*d*) δ ppm 4,51-4,40 (m, 2H), 3,97-3,88 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 4H), 3,63 (ddd, 1H), 3,46 (dd, 1H).

#### Ejemplo 49F

2-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00450]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 49D (200 mg) en tetrahidrofurano anhidro (2,90 ml) se agregó hidruro de sodio (26,0 mg). La mezcla se agitó durante 5 minutos antes de enfriarse hasta 0 °C con un baño de hielo. Se agregó por goteo una mezcla del Ejemplo 49E (272 mg) en tetrahidrofurano (0,97 ml). La agitación continuó a 0 °C durante 5 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a temperatura ambiente en nitrógeno durante 5 horas. Se agregó solución acuosa saturada de cloruro de amonio (15 gotas) para inactivar el hidruro de sodio. La mezcla se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 12 g (que se eluyó con acetato de etilo/hexanos al 20-100 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,76 (d, 1H), 7,69-7,61 (m, 4H), 7,52-7,39 (m, 7H), 4,73 (d, 2H), 3,69 (dd, 2H), 3,66-3,58 (m, 2H), 3,55 (td, 1H), 3,43 (td, 1H), 3,36 (dd, 1H), 3,29 (dd, 1H), 3,25 (dd, 1H), 3,22 (d, 2H), 2,73-2,61 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,59-1,44 (m, 3H), 1,06 (s, 9H), 1,05-0,96 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 561,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49G

(2-(((1*R*,4*r*)-4-(((*R*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00451]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 49F (198 mg) en tetrahidrofurano (1,12 ml) se agregó fluoruro de tetra-*N*-butilamonio (1,0 M en tetrahidrofurano, 1,06 ml)

y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La mezcla se concentró en gel de sílice y se purificó mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 24 g (solvente A = 2:1 acetato de etilo:etanol, solvente B = heptano, que se eluyó con 10-100 % de A a B) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,69 (d, 1H), 7,36 (dt, 1H), 5,56 (t, 1H), 4,51 (dd, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,67-3,60 (m, 2H), 3,56 (td, 1H), 3,44 (td, 1H), 3,37 (dd, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 3,26-3,22 (m, 2H), 2,70 (tt, 1H), 1,98-1,88 (m, 2H), 1,87-1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 3H), 1,05 (qd, 2H). MS (APCI) *m/z* 323,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49H

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00452]** Un vial de 4 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 1Z (120 mg), el Ejemplo 49G (96 mg) y trifenilfosfina (82 mg). El vial se tapó con un tapón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó tolueno (1,48 ml) y la mezcla se enfrió con un baño de hielo. Se agregó (*E*)-di-*ter*-butil diazeno-1,2-dicarboxilato (68,2 mg) en una porción sólida, y el vial se tapó con tapón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces más. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos, el baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó durante 7 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó mediante cromatografía flash en un sistema AnaLogix IntelliFlash<sup>280</sup> al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 25 g (que se eluyó con metanol/diclorometano al 1-20 % durante 35 minutos) para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 1113,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 49I

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*r*)-4-({[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00453]** A una solución del Ejemplo 49H (107 mg) en diclorometano (0,6 ml) se agregó ácido trifluoroacético (0,9 ml). La mezcla se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se purificó por LC preparativa de fase inversa mediante el uso de una columna Phenomenex® Luna™ C-18 de 250 x 50 mm, flujo de 70 ml/minuto, acetonitrilo de 10 a 95 % en acetato de amonio 10 mM en agua durante

35 minutos. El compuesto del título se obtuvo después de la liofilización.  $^1\text{H}$  NMR (501 MHz, dimetilsulfóxido- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,73 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 7,16-7,11 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,73 (dd, 1H), 6,21 (dd, 1H), 5,81 (d, 1H), 5,17-4,98 (m, 2H), 4,92-4,84 (m, 1H), 4,46 – 4,40 (m, 2H), 7,72 – 3,68 (m, 2H), 3,67-3,17 (m, 12H), 2,98-2,91 (m, 1H), 2,79-2,60 (m, 3H), 2,48-2,32 (m, 6H), 2,21 (s, 3H), 1,97 (s, 3H), 1,96 (s, 3H), 1,94-1,92 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,12-0,98 (m, 2H),  $\text{CO}_2\text{H}$  intercambiable no observado. MS (ESI)  $m/z$  1157,6 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 50

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 50A

1,4-dioxaspiro [4,5] decan-8-ilmetil 4-metilbencensulfonato

**[00454]** A una solución en agitación de 1,4-dioxaspiro[4,5]decan-8-ilmetanol (5,0 g), 4-dimetilaminopiridina (0,177 g) y trietilamina (8,09 ml) en 100 ml de diclorometano a 0 °C se agregó cloruro de *para*-toluenosulfonilo (6,64 g) en una porción. La agitación continuó a 0 °C durante 5 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla se agitó durante 4 horas antes de concentrarse en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 220 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 10-60 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  327,3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

#### Ejemplo 50B

(*S*)-8-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)-1,4-dioxaspiro[4,5]decano

**[00455]** A una mezcla en agitación de (*S*)-(1,4-dioxan-2-il)metanol (2,71 g) en 15 ml de *N,N*-dimetilformamida se agregó hidruro de sodio (0,55 g) en una porción. El matraz se tapó con tapón y se agitó durante 15 minutos. Se agregó el Ejemplo 50A (2,5 g) como una solución en 2 ml de *N,N*-dimetilformamida. La mezcla se agitó a 45 °C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se inactivó mediante la adición de 30 ml de cloruro de amonio acuoso saturado. La mezcla se vertió en un embudo de separación, se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron dos veces con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash®

Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 220 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 20-100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  273,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50C

(S)-4-(((1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexanona

**[00456]** A una solución del Ejemplo 50B (1,8 g) en 20 ml de tetrahidrofurano se agregaron 30 ml de una solución acuosa 6 molar de HCl. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se vertió en un embudo de separación de 125 ml y se diluyó con 50 ml de agua. La capa acuosa se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 40 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 0-60 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  229,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50D

(S)-4-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohex-1-en-1-il trifluorometansulfonato

**[00457]** A una solución en agitación del Ejemplo 50C (1,31 g) en 35 ml de tetrahidrofurano, a -78 °C, se agregaron lentamente 4,3 ml de una solución 2 molar de diisopropilamida de litio en tetrahidrofurano. La mezcla se agitó a -78°C durante 30 minutos, y se agregó lentamente una solución de *N,N*- bis(trifluorometilsulfonil)anilina (2,67 g) en 18 ml de tetrahidrofurano durante 20 minutos. El hielo seco del baño de enfriamiento se retiró para permitir que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente. La agitación continuó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió nuevamente hasta 0 °C y se inactivó con la adición de 20 ml de bicarbonato de sodio acuoso saturado. La mezcla se vertió en un embudo de separación de 250 ml, se diluyó con agua y se extrajo con tres porciones de diclorometano. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 80 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 10-60 %, luego acetato de etilo al 100 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  360,6 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50E

2-(4-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohex-1-en-1-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolano

**[00458]** Un matraz de fondo redondo de 100 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 50D (1,260 g), bis(pinacolato)diboron (1,154 g), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (0,256 g) y acetato de potasio (0,686 g). El matraz se tapó, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó dioxano (30 ml) y la mezcla de agitación se evacuó, se volvió a llenar con nitrógeno dos veces y se agitó a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se filtró a través de una almohadilla de tierra de diatomeas y la torta de filtro se lavó con acetato de etilo. La mezcla se concentró luego en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 80 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 0-60 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  338,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 50F

2-(4-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohex-1-en-1-il)-4-(((ter-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00459]** Un matraz de 100 ml, equipado con una barra de agitación, se cargó con el Ejemplo 14A (525 mg), el Ejemplo 50E (556 mg), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (100 mg) y fosfato de potasio (727 mg). El matraz se tapó con un tapón, se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces. Se agregó dioxano (7,3 ml) y de agua (1,8 ml) y la mezcla de agitación se evacuó y se volvió a llenar con nitrógeno dos veces antes de calentarse a 80°C durante 4 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se vertió en un embudo de separación que contenía agua y salmuera, y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio anhidro, se filtraron y se concentraron en gel de sílice. La purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 40 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 10-70 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  559,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 50G

*cis*-4-(((S)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil)-4-(((ter-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00460]** El ejemplo 50F (675 mg) se disolvió en 2,5 ml de tetrahidrofurano y se cargó en un reactor de alta presión RS10. Se agregó paladio sobre carbono (5 %, 100 mg,

húmedo) y el reactor se purgó con argón. La mezcla se agitó a 1200 RPM en 45 psi de hidrógeno a 40 °C durante 24 horas. Después de enfriar nuevamente hasta temperatura ambiente, la solución obtenida se concentró en gel de sílice y la purificación mediante cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 80 g (que se eluyó con acetato de etilo/heptanos al 10-100 %) proporcionó el compuesto del título que era el isómero *cis* y el isómero que se eluyó más rápido. Se eluyó el Ejemplo 50H, que era el isómero *trans* y el isómero de elución más lento. MS (APCI) *m/z* 561,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50H

*trans*-4-((((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil)-4-(((*ter*-butildifenilsilil)oxi)metil)pirimidina

**[00461]** El compuesto del título también se obtuvo como se describe en el Ejemplo 50G. MS (APCI) *m/z* 561,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50I

*cis*-4-((((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil)pirimidin-4-il)metanol

**[00462]** A una mezcla en agitación del Ejemplo 50G (68 mg) en tetrahidrofurano (0,4 ml) se agregaron 0,4 ml de una solución 1 molar de fluoruro de tetra-*N*-butilamonio en tetrahidrofurano, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos antes de concentrarse en gel de sílice. La purificación por cromatografía flash en un sistema CombiFlash® Teledyne Isco al usar una columna de gel de sílice Teledyne Isco RediSep® Rf Gold de 12 g (que se eluyó con solvente A = 2:1 acetato de etilo:etanol; solvente B = heptano, 10-80 % de A a B) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 323,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50J

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00463]** El Ejemplo 50J se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11I, mediante la sustitución del Ejemplo 50I por el Ejemplo 11H. MS (APCI) *m/z* 1114,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 50K

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*S*,4*s*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-

metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00464]** El Ejemplo 50K se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11J, mediante la sustitución del Ejemplo 50J por el Ejemplo 11I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,76-8,64 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,22-7,05 (m, 4H), 6,81 (d, 1H), 6,70 (dd, 1H), 6,19 (dd, 1H), 5,77 (d, 1H), 5,06 (q, 2H), 4,83 (p, 1H), 4,40 (d, 2H), 3,68-3,47 (m, 6H), 3,30-3,15 (m, 5H), 3,00-2,86 (m, 2H), 2,74-2,57 (m, 2H), 2,53-2,34 (m, 9H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,88 (m, 8H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,71-1,56 (m, 2H), 1,58-1,44 (m, 2H), 1,44-1,32 (m, 2H). MS (APCI) *m/z* 1058,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 51A

*trans*-4-(((*S*)-1,4-dioxan-2-il)metoxi)metil)ciclohexil]pirimidin-4-il)metanol

**[00465]** El Ejemplo 51A se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 50I, mediante la sustitución del Ejemplo 50H por el Ejemplo 50G. MS (APCI) *m/z* 323,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51B

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00466]** El Ejemplo 51B se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11I, mediante la sustitución del Ejemplo 51A por el Ejemplo 11H. MS (APCI) *m/z* 1114,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 51C

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-({[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}metil)ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00467]** El Ejemplo 51C se sintetizó de acuerdo con el procedimiento descrito para el Ejemplo 11J, mediante la sustitución del Ejemplo 51B por el Ejemplo 11I. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,73 (s, 1H), 8,70 (d, 1H), 7,41 (d, 1H), 7,24-7,16 (m,

2H), 7,16-7,10 (m, 2H), 6,84 (d, 1H), 6,74 (dd, 1H), 6,22 (dd, 1H), 5,80 (d, 1H), 5,19-5,02 (m, 2H), 4,86 (p, 1H), 4,44 (d, 2H), 3,70 (dt, 2H), 3,66-3,61 (m, 2H), 3,61-3,52 (m, 1H), 3,47-3,41 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,28-3,22 (m, 2H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,80-2,60 (m, 3H), 2,56-2,35 (m, 9H), 2,23 (s, 3H), 2,03-1,91 (m, 7H), 1,88-1,77 (m, 2H), 1,65-1,48 (m, 4H), 1,15-0,97 (m, 2H). MS (APCI)  $m/z$  1060,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-{{(2*R*)-1,4-dioxan-2-il}metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 52A

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(bis(4-metoxifenil)(fenil)metoxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00468]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1R mediante la sustitución del Ejemplo 17D por el Ejemplo 1L y la sustitución del Ejemplo 32C por el Ejemplo 1Q.

#### Ejemplo 52B

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*S*)-1-(aliloxi)-3-hidroxipropan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00469]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1S mediante la sustitución del Ejemplo 52A por el Ejemplo 1R. MS (ESI)  $m/z$  1012,8 (M-H)<sup>-</sup>.

#### Ejemplo 52C

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-((*ter*-butildimetilsilil)oxi)-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00470]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1T mediante la sustitución del Ejemplo 52B por el Ejemplo 1S. MS (ESI)  $m/z$  1185,0 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52D

(*R*)-*ter*-butil 2-((5-(4-(((*R*)-1-(aliloxi)-3-(tosiloxi)propan-2-il)oxi)-3,5-dicloro-2,6-dimetilfenil)-6-bromotieno[2,3-*d*]pirimidin-4-il)oxi)-3-(5-hidroxi-2-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)fenil)propanoato

**[00471]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1U mediante la sustitución del Ejemplo 52C por el Ejemplo 1T. MS (ESI)  $m/z$  1051,4 (M-H)<sup>-</sup>.

Ejemplo 52E

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[*[(*prop-2-en-1-il)oxi]metil]-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00472]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1V mediante la sustitución del Ejemplo 52D por el Ejemplo 1U. MS (ESI)  $m/z$  880,8 (M-H)<sup>-</sup>.

Ejemplo 52F

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-16-(hidroximetil)-20,22-dimetil-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00473]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1W mediante la sustitución del Ejemplo 52E por el Ejemplo 1V. MS (ESI)  $m/z$  843,1 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 52G

*ter*-butil (7*R*,16*S*)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[*[(*4-metilbencen-1-sulfonil)oxi]metil]-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00474]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1X mediante la sustitución del Ejemplo 52F por el Ejemplo 1W. MS (ESI)  $m/z$  997,0 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 52H

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-20,22-dimetil-16-[[*[(*4-metilpiperazin-1-il)metil]-10-[[2-(trimetilsilil)etoxi]metoxi]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00475]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 1Y mediante la sustitución del Ejemplo 52G por el Ejemplo 1X. MS (ESI)  $m/z$  925,4 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 512I

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-1-bromo-19,23-dicloro-10-hidroxi-20,22-dimetil-16-[[*[(*4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00476]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 32Q

mediante la sustitución del Ejemplo 52H por el Ejemplo 32P. MS (ESI)  $m/z$  796,0 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52J

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-bromo-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00477]** Un vial de microondas en una caja de atmósfera inerte se cargó con el Ejemplo 52I (200 mg) y el Ejemplo 9D (116 mg). Se agregaron tetrahidrofurano desgasificado (1 ml) y tolueno (1 ml). En un vial separado, se disolvieron *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (152 mg) y trifenilfosfina (231 mg) en tetrahidrofurano desgasificado (1 ml) y tolueno (1 ml). La solución resultante se agitó durante 5 minutos. Las soluciones se combinaron y la mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente y durante 20 horas a 50 °C. La mezcla cruda se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante una MPLC ISCO CombiFlash® Companion (columna RediSep® Gold de 12 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-20 %) para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1083,3 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52K

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00478]** En un vial de microondas, se desgasificaron el Ejemplo 52J (45 mg) y dicloro[1,3-bis(2,6-di-3-pentilfenil)-imidazol-2-ilideno](3-cloropiridil)paladio(II) (3 mg) durante 10 minutos con nitrógeno. Se agregó tolueno (1 ml, desgasificado con nitrógeno). La mezcla se enfrió hasta 5°C, se agregó diciclobutildicinc (0,5 ml, 0,25 molar en tetrahidrofurano) y la mezcla se agitó durante 20 horas a temperatura ambiente. Se agregó agua (5 ml), la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo (20 ml), y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un ISCO Companion MPLC de CombiFlash® (columna Chromabond® de gel de sílice de 4 g, que se eluyó con diclorometano/metanol al 0-10 %) proporcionó el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  1059,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 52L

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-1-ciclobutil-10-({2-[(1*R*,4*r*)-4-[(2*R*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi}ciclohexil]pirimidin-4-il}metoxi)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-13,9-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00479]** El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo 18S mediante la sustitución del Ejemplo 18R con el Ejemplo 52K. La purificación por HPLC (columna Waters XBridge C8 150 x 19 mm, columna de 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + hidróxido de amonio al 0,2 % en agua + hidróxido de amonio al 0,2 %) proporcionó el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,70 (d, 1H), 8,60 (s, 1H), 7,43 (d, 1H), 6,79 (d, 1H), 6,69 (m, 1H), 6,15 (bs, 1H), 5,92 (bs, 1H), 5,11 (d, 1H), 5,03 (d, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 3,71 (m, 2H), 3,63-3,54 (m, 2H), 3,44-3,24 (m, 6H), 2,83 (d, 1H), 2,76 (m, 1H), 2,74-2,67 (m, 2H), 2,55-2,30 (m, 9H), 2,18 (s, 3H), 2,11-1,93 (m, 8H), 1,86 (m, 1H), 1,81 (s, 3H), 1,73 (m, 1H), 1,63-1,54 (m, 2H), 1,31-1,21 (m, 5H). MS (APCI) *m/z* 1003,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[3-[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

#### Ejemplo 53A

Ácido 3-hidroxi-6-(2-metoxifenil)picolínico

**[00480]** 2-(2-metoxifenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (524 mg), metil 6-cloro-3-hidroxicolinato (400 mg) y complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II)dicloruro diclorometano (139 mg) se combinaron y se purgaron con argón durante 5 minutos. Se agregó 1,4-dioxano (11 ml, desgasificado con argón) y solución acuosa de carbonato de sodio (2 M, 3,20 ml, desgasificado con argón). La mezcla de reacción se calentó a 120 °C en un reactor de microondas Biotage® Initiator durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y se lavó con agua. La capa acuosa se lavó con diclorometano (dos veces) y se acidificó con ácido clorhídrico acuoso (1 M) hasta pH 2. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (tres veces). La capa orgánica se secó con un cartucho PTS y se concentró para producir el compuesto del título. MS (ESI) *m/z* 246,4 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53B

metil 3-hidroxi-6-(2-metoxifenil)picolinato

**[00481]** El ejemplo 53B (600 mg) se agregó a metanol (5,0 ml). Se agregó cuidadosamente ácido sulfúrico (3,0 ml) por goteo. La mezcla de reacción se agitó a 100 °C en un reactor de microondas CEM durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió cuidadosamente en agua con hielo. La fase acuosa se extrajo con diclorometano (siete veces). La capa orgánica se secó con un cartucho PTS. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (12 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (ESI)  $m/z$  260,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53C

metil (S)-3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-6-(2-metoxifenil)picolinato

**[00482]** El Ejemplo 53B (150 mg) y carbonato de cesio (566 mg) se suspendieron en *N*, *N*-dimetilformamida (5,0 ml). Se agregó (S)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (284 mg). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 días. Se agregó (S)-(1,4-dioxan-2-il)metil 4-metilbencensulfonato (284 mg) adicional y carbonato de cesio (566 mg) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con agua y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (tres veces) y acetato de etilo (tres veces). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, 0-23 % de metanol en diclorometano), seguido de una segunda purificación (4 g, 0-50 % de acetato de etilo en *n*-heptano). Las fracciones deseadas se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  360,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53D

(S)-3-((1,4-dioxan-2-il)metoxi)-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il)metanol

**[00483]** El ejemplo 53C (67 mg) se disolvió en tetrahidrofurano (2,0 ml) y se enfrió mediante un baño de hielo a 0 °C. Se agregó por goteo hidruro de litio y aluminio (1 M en tetrahidrofurano, 0,38 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano y agua. Las fases se separaron. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación del residuo se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI)  $m/z$  332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53E

*ter*-butil (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[3-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxilato

**[00484]** Ejemplo 53D (20 mg), Ejemplo 1Z (25 mg), trifenilfosfina (28 mg) y *N,N,N',N'*-tetrametilazodicarboxamida (19 mg) se combinaron y se purgaron con argón durante 15 minutos. Se agregó tolueno (0,7 ml, purgado con argón) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró. La purificación se realizó en una columna de gel de sílice (4 g, 0-30 % de metanol en diclorometano). Las fracciones puras se combinaron y los solventes se eliminaron a presión reducida para proporcionar el compuesto del título. MS (APCI) *m/z* 1122,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 53F

Ácido (7*R*,16*R*)-19,23-dicloro-10-[[3-[[[(2*S*)-1,4-dioxan-2-il]metoxi]-6-(2-metoxifenil)piridin-2-il]metoxi]-1-(4-fluorofenil)-20,22-dimetil-16-[(4-metilpiperazin-1-il)metil]-7,8,15,16-tetrahidro-18,21-eteno-9,13-(meteno)-6,14,17-trioxa-2-tia-3,5-diazaciclononadeca[1,2,3-*cd*]inden-7-carboxílico

**[00485]** El Ejemplo 53E (57 mg) se disolvió en diclorometano, se agregó ácido trifluoroacético (0,39 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Todos los volátiles se evaporaron y el material crudo se purificó mediante HPLC (columna Waters XSelect CSH C18 30 x 150 mm 5 µm, gradiente de acetonitrilo al 5-100 % + TFA al 0,1 % en agua + TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título. <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,71 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,34 (ddd, 1H), 7,21-7,18 (m, 2H), 7,14-7,11 (m, 3H), 7,04-6,99 (m, 2H), 6,74 (dd, 1H), 6,17 (dd, 1H), 5,78 (b, 1H), 5,14 (d, 1H), 5,08 (d, 1H), 4,95-4,91 (m, 1H), 4,48-4,40 (m, 2H), 4,10 (qd, 2H), 3,88-3,84 (m, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,81-3,80 (m, 1H), 3,75-3,72 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 2H), 3,48-3,40 (m, 3H), 2,88 (dd, 1H), 2,71-2,63 (m, 2H), 2,52-2,29 (m, 8H), 2,18 (s, 3H), 1,94 (s, 3H), 1,92 (s, 3H). MS (APCI) *m/z* 1066,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplos biológicos

##### Los inhibidores de MCL-1 de ejemplo se fijan a MCL-1

**[00486]** La capacidad de los inhibidores de MCL-1 de ejemplo de los Ejemplos 1 a 151 para fijarse a MCL-1 se demostró mediante el ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET). El anticuerpo Tb-anti-GST se adquirió de Invitrogen (número de catálogo PV4216).

## Síntesis de sonda

### Reactivos

**[00487]** Todos los reactivos se usaron como se obtuvieron del proveedor a menos que se especifique lo contrario. Los reactivos de síntesis de péptidos que incluían diisopropiletilamina (DIEA), diclorometano (DCM), *N*-metilpirrolidona (NMP), 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio hexafluorofosfato (HBTU), *N*-hidroxibenzotriazol (HOBt) y piperidina se obtuvieron a través de Applied Biosystems, Inc. (ABI), Foster City, CA o American Bioanalytical, Natick, MA.

**[00488]** Los cartuchos de aminoácidos precargados con 9-fluorenilmetiloxycarbonil (Fmoc) (Fmoc-Ala-OH, Fmoc-Cys(Trt)-OH, Fmoc-Asp(tBu)-OH, Fmoc-Glu(tBu)-OH, Fmoc-Phe-OH, Fmoc-Gly-OH, Fmoc-His(Trt)-OH, Fmoc-Ile-OH, Fmoc-Leu-OH, Fmoc-Lys(Boc)-OH, Fmoc-Met-OH, Fmoc-Asn(Trt)-OH, Fmoc-Pro-OH, Fmoc-Gln(Trt)-OH, Fmoc-Arg(Pbf)-OH, Fmoc-Ser(tBu)-OH, Fmoc-Thr(tBu)-OH, Fmoc-Val-OH, Fmoc-Trp(Boc)-OH, Fmoc-Tyr(tBu)-OH) se obtuvieron a través de ABI o Anaspec, San Jose, CA.

**[00489]** La resina de síntesis de péptidos (resina MBHA de amida Fmoc-Rink) y Fmoc-Lys(Mtt)-OH se obtuvieron a través de Novabiochem, San Diego, CA.

**[00490]** El 6-carboxifluoresceína succinimidil éster de un solo isómero (6-FAM-NHS) se obtuvo a través de Anaspec.

**[00491]** El ácido trifluoroacético (TFA) se obtuvo a través de Oakwood Products, West Columbia, SC.

**[00492]** Tioanisol, fenol, triisopropilsilano (TIS), 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (DODT) e isopropanol se obtuvieron a través de Aldrich Chemical Co., Milwaukee, WI.

**[00493]** Los espectros de masas de ionización por desorción láser asistida por matriz (MALDI-MS) se registraron en un Voyager DE-PRO MS de Applied Biosystems.

**[00494]** Los espectros de masas por electropulverización (ESI-MS) se registraron en Finnigan SSQ7000 (Finnigan Corp., San José, CA) en modo de iones positivos y negativos.

### Procedimiento general para la síntesis de péptidos en fase sólida (SPPS)

**[00495]** Los péptidos se sintetizaron con, como máximo, 250  $\mu$ mol de resina/recipiente Wang precargado en un sintetizador de péptidos ABI 433A mediante ciclos de acoplamiento Fastmoc™ a escala de 250  $\mu$ mol. Los cartuchos precargados que contenían 1 mmol de aminoácidos Fmoc estándar, a excepción de la posición de unión del fluoróforo, en donde se colocaron 1 mmol de Fmoc-Lys(Mtt)-OH en el

cartucho, se utilizaron con monitoreo de retroalimentación de conductividad. La acetilación del terminal N se logró con ácido acético 1 mmol en un cartucho en condiciones de acoplamiento estándar.

#### **Eliminación de 4-metiltritilo (Mtt) de lisina**

**[00496]** La resina del sintetizador se lavó tres veces con diclorometano y se mantuvo húmeda. Se hicieron fluir 150 ml de diclorometano:triisopropilsilano:ácido trifluoroacético 95:4:1 a través del lecho de resina durante 30 minutos. La mezcla se volvió de color amarillo intenso y luego se aclaró a amarillo pálido. Se hicieron fluir 100 ml de *N,N*-dimetilformamida (DMF) a través del lecho durante 15 minutos. Luego, la resina se lavó tres veces con DMF y se filtró. Las pruebas de ninhidrina mostraron una fuerte señal de amina primaria.

#### **Etiquetado de resina con 6-carboxifluoresceína-NHS (6-FAM-NHS)**

**[00497]** La resina se trató con 2 equivalentes de 6-FAM-NHS en DIEA/DMF al 1 % y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Cuando se completó, la resina se drenó, se lavó tres veces con DMF, tres veces con (1× diclorometano y 1× metanol) y se secó para proporcionar una resina naranja que fue negativa por la prueba de ninhidrina.

#### **Procedimiento general para escisión y desprotección del péptido fijado a la resina**

**[00498]** Los péptidos se escindieron de la resina mediante agitación durante 3 horas a temperatura ambiente en un cóctel de escisión que consistía en 80 % de TFA, 5 % de agua, 5 % de tioanisol, 5 % de fenol, 2,5 % de TIS y 2,5 % de EDT (1 ml/0,1 g resina). La resina se eliminó mediante filtración y se lavó dos veces con TFA. La TFA se evaporó de los filtrados, y el producto se precipitó con éter (10 ml/0,1 g de resina), se recuperó mediante centrifugación, se lavó dos veces con éter (10 ml/0,1 g de resina) y se secó para obtener el péptido crudo.

#### **Procedimiento general para la purificación de péptidos**

**[00499]** Los péptidos crudos se purificaron en un sistema de HPLC preparativo Gilson que ejecuta el software de análisis Unipoint® (Gilson, Inc., Middleton, WI) en una columna de compresión radial que contiene dos segmentos de 25 × 100 mm empaquetados con partículas Delta-Pak™ C18 de 15 µm con un tamaño de poro de 100 Å y se eluyó con uno de los métodos de gradiente enumerados a continuación. Una a dos mililitros de solución de péptido crudo (10 mg/ml en DMSO al 90 %/agua) se purificaron por inyección. Los picos que contenían los productos de cada ejecución se agruparon y liofilizaron. Todas las ejecuciones preparativas se ejecutaron a 20

ml/min con eluyentes como amortiguador A: 0,1 % de TFA-agua y amortiguador B: acetonitrilo.

#### **Procedimiento general para HPLC analítica**

**[00500]** La HPLC analítica se realizó en un sistema de la serie Hewlett-Packard 1200 con un detector de matriz de diodos y un detector de fluorescencia Hewlett-Packard 1046A que ejecuta el software HPLC 3D ChemStation versión A,03,04 (Hewlett-Packard, Palo Alto, CA) en una columna YMC de 4,6 × 250 mm empaquetada con partículas ODS-AQ de 5 µm con un tamaño de poro de 120 Å y que se eluyó con uno de los métodos de gradiente enumerados a continuación después de preequilibrar en las condiciones de inicio durante 7 minutos. Los eluyentes fueron amortiguador A: 0,1 % de TFA-agua y amortiguador B: acetonitrilo. La velocidad de flujo para todos los gradientes fue de 1 ml/minuto.

#### **Síntesis de la sonda F-Bak**

**[00501]** La sonda peptídica F-bak, que se fija a MCL-1, se sintetizó como se describe a continuación. La sonda F-Bak se acetiló en el terminal N, se amidó en el terminal C y tenía la secuencia de aminoácidos GQVGRQLAIIGDKINR (SEQ ID NO:1). Se fluoresceceína en el residuo de lisina (K) con 6-FAM. La sonda F-Bak se puede abreviar de la siguiente manera: acetil-GQVGRQLAIIGDK(6-FAM)INR-NH<sub>2</sub>.

**[00502]** Para preparar la sonda F-Bak, se extendió la resina MBHA Fmoc-Rink amida usando el procedimiento general de síntesis de péptidos para proporcionar el péptido protegido fijado a resina (1,020 g). El grupo Mtt se eliminó, se etiquetó con 6-FAM-NHS y se escindió y desprotegió como se describió anteriormente en la presente para proporcionar el producto crudo. Este producto se purificó mediante RP-HPLC. Las fracciones a través del pico principal se evaluaron mediante RP-HPLC analítica, y las fracciones puras se aislaron y liofilizaron, y el pico principal proporcionó el compuesto del título (0,0802 g); MALDI-MS *m/z* = 2137,1 [(M+H)<sup>+</sup>].

#### **Síntesis alternativa de la sonda peptídica F-Bak**

**[00503]** En un método alternativo, el péptido protegido se ensambló en una resina MBHA Fmoc-Rink amida de 0,25 mmol (Novabiochem) en un sintetizador de péptidos automático Applied Biosystems 433A que ejecuta ciclos de acoplamiento Fastmoc™ con cartuchos de aminoácidos precargados de 1 mmol, excepto por la lisina etiquetada con fluoresceína(6-FAM), en donde se pesó 1 mmol de Fmoc-Lys(4-metiltritol) en el cartucho. El grupo acetilo de terminal N se incorporó al poner 1 mmol de ácido acético en un cartucho y acoplar como se describió anteriormente en la presente. La eliminación selectiva del grupo 4-metiltritol se realizó con una solución de

DCM:TIS:TFA (v/v/v) 95:4:1 que fluyó a través de la resina durante 15 minutos, seguido de inactivación con un flujo de dimetilformamida. La 6-carboxifluoresceína-NHS de un solo isómero se hizo reaccionar con la cadena lateral de lisina en DIEA al 1 % en DMF y se confirmó completa mediante pruebas de ninhidrina. El péptido se escindió de la resina y las cadenas laterales se desprotegieron mediante tratamiento con 80:5:5:5:2,5:2,5 de TFA/agua/fenol/tioanisol/triisopropilsilano: 3,6-dioxa-1,8-octanoditiol (v/v/v/v/v/v), y el péptido crudo se recuperó mediante precipitación con dietil éter. El péptido crudo se purificó mediante cromatografía líquida de alto rendimiento en fase inversa, y su pureza e identidad se confirmaron mediante cromatografía líquida analítica de alto rendimiento en fase inversa y espectrometría de masas con desorción láser asistida por matriz ( $m/z = 2137,1 ((M+H)^+)$ ).

#### **Ensayo de transferencia de energía de resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET)**

**[00504]** La capacidad de los inhibidores de MCL-1 de ejemplo del Ejemplo 1 al Ejemplo 3 para competir con la sonda F-Bak por la fijación a MCL-1 se demostró con un ensayo de fijación de transferencia de energía por resonancia fluorescente de resolución temporal (TR-FRET).

#### **Método**

**[00505]** Para el ensayo, se usó un dispensador acústico para preparar series de diluciones a partir de compuestos de prueba de 10 mM en DMSO al 100 % y transferir directamente 160 nL a placas de ensayo de 384 cavidades de bajo volumen. Luego se agregaron 8  $\mu$ L de una mezcla de proteína/sonda/anticuerpo a cada cavidad, lo que dio como resultado las concentraciones finales enumeradas a continuación:

Compuesto de prueba: 11 diluciones triples que comienzan a 25  $\mu$ M

**[00506]**

|            |             |        |
|------------|-------------|--------|
| Proteína:  | GST-MCL-1   | 1 nM   |
| Anticuerpo | Tb-anti-GST | 1 nM   |
| Sonda:     | F-Bak       | 100 nM |

**[00507]** Las muestras se mezclaron luego en un agitador durante 1 minuto y se incubaron durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente. Para cada placa de ensayo, se incluyeron una mezcla de sonda/anticuerpo y proteína/anticuerpo/sonda como control negativo y positivo, respectivamente. La fluorescencia se midió en Envision (Perkin Elmer) con un filtro de excitación de 340/35 nm y filtros de emisión de

520/525 (F-Bak) y 495/510 nm (anticuerpo anti-his etiquetado con Tb). Las constantes de disociación ( $K_i$ ) se determinaron mediante la ecuación de Wang (Wang, 1995, *FEBS Lett.* 360:111-114). El ensayo TR-FRET se puede realizar en presencia de concentraciones variables de suero humano (HS) o suero fetal bovino (FBS). Los compuestos se probaron sin HS y en presencia de 10 % de HS.

### Resultados

**[00508]** Los resultados de los ensayos de fijación ( $K_i$  en nanomolar) se proporcionan en la Tabla 2, a continuación, y demuestran la capacidad de compuestos de la divulgación de fijarse a la proteína MCL-1.

Tabla 2.

| Datos de fijación de TR-FRET MCL-1 |                                 |                                             |
|------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|
| Ejemplo                            | Fijación de MCL-1<br>$K_i$ (nM) | Fijación de MCL-1<br>$K_i$ (nM, 10 % de HS) |
| 1                                  | 0,042                           | 0,582                                       |
| 2                                  | 0,052                           | 1,04                                        |
| 3                                  | 0,033                           | 0,365                                       |
| 4                                  | 0,055                           | 0,32                                        |
| 5                                  | 0,048                           | 0,71                                        |
| 6                                  | 0,926                           | 6,09                                        |
| 7                                  | 0,036                           | 0,92                                        |
| 8                                  | 0,194                           | 2,27                                        |
| 9                                  | 0,005                           | 0,10                                        |
| 10                                 | 0,346                           | 3,07                                        |
| 11                                 | 0,184                           | 0,62                                        |
| 12                                 | 0,076                           | 0,61                                        |
| 13                                 | 0,079                           | 1,07                                        |
| 14                                 | 0,006                           | 0,09                                        |
| 15                                 | 0,013                           | 0,15                                        |
| 16                                 | 0,048                           | 0,83                                        |
| 17                                 | 0,090                           | 4,11                                        |
| 18                                 | 0,111                           | 0,24                                        |
| 19                                 | 0,156                           | 0,64                                        |
| 20                                 | 0,058                           | 0,47                                        |
| 21                                 | 0,011                           | 1,01                                        |
| 22                                 | 0,016                           | 0,89                                        |
| 23                                 | 4,980                           | 41,00                                       |
| 24                                 | 0,038                           | 0,38                                        |
| 25                                 | 0,003                           | 0,19                                        |
| 26                                 | 0,104                           | 1,74                                        |
| 27                                 | 0,008                           | 0,02                                        |
| 28                                 | 0,017                           | 0,18                                        |
| 29                                 | 0,011                           | 0,55                                        |
| 30                                 | 0,015                           | 0,16                                        |
| 31                                 | 0,373                           | 5,27                                        |
| 32                                 | 0,022                           | 0,27                                        |
| 33                                 | 0,023                           | 0,30                                        |
| 34                                 | 0,030                           | 0,54                                        |
| 35                                 | 0,027                           | 0,52                                        |
| 36                                 | 0,001                           | 0,05                                        |

|    |        |       |
|----|--------|-------|
| 37 | 0,051  | 0,63  |
| 38 | 0,036  | 0,63  |
| 39 | 0,004  | 0,06  |
| 40 | 0,014  | 0,63  |
| 41 | 0,009  | 0,14  |
| 42 | 0,018  | 0,24  |
| 43 | 0,020  | 0,18  |
| 44 | 0,020  | 0,16  |
| 45 | 0,012  | 0,16  |
| 46 | 0,022  | 0,24  |
| 47 | 0,0133 | 0,521 |
| 48 | 0,026  | 0,648 |
| 49 | <0,01  | 0,128 |
| 50 | 0,022  | 0,249 |
| 51 | <0,01  | 0,131 |
| 52 | <0,01  | 0,72  |
| 53 | 13,7   | 114   |

NT = no evaluado, NV = no válido

#### **Inhibidores de MCL-1 de ejemplo demuestran eficacia *in vitro* en ensayos de viabilidad de células tumorales**

**[00509]** La eficacia *in vitro* de los inhibidores de MCL-1 de ejemplo puede determinarse en ensayos de inactivación a base de células con una variedad de líneas celulares y modelos de tumor de ratón. Por ejemplo, su actividad sobre la viabilidad celular puede evaluarse en un panel de líneas celulares tumorigénicas y no tumorigénicas cultivadas, así como en poblaciones de células primarias de ratón o ser humano. La actividad inhibitoria de MCL-1 de inhibidores de MCL-1 de ejemplo se confirmó en un ensayo de viabilidad celular con líneas celulares de tumor de mieloma múltiple humano AMO-1 y NCI-H929.

#### **Método**

**[00510]** En un conjunto de condiciones de ejemplo, NCI-H929 o AMO-1 (ATCC, Manassas, VA) se colocaron en placas a 4,000 células por cavidad en placas de cultivo de tejidos de 384 cavidades (Corning, Corning, NY) en un volumen total de 25 µL de medio de cultivo tejido RPMI complementado con suero bovino fetal al 10 % (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO) y tratado con una dilución en serie de 3 veces de los compuestos de interés con un Labcyte Echo desde una concentración final de 10 µM a 0,0005 µM. Cada concentración se probó por duplicado al menos 3 veces independientes. Se determinó una señal luminiscente proporcional al número de células viables después de 24 horas de tratamiento compuesto mediante el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Promega Corp., Madison, WI). Las placas se leyeron en un Perkin Elmer Envision con un protocolo de luminiscencia. Para generar curvas

de respuesta a la dosis, los datos se normalizaron al porcentaje de viabilidad al establecer los promedios de las placas de control de estaurosporina (10  $\mu$ M) y solo DMSO al 0 % y al 100 % de viabilidad, respectivamente. Los valores de IC<sub>50</sub> para los compuestos se generan al ajustar los datos normalizados con Accelrys Assay Explorer 3,3 a un modelo de curva sigmoideal con regresión lineal,  $Y = (100 \cdot x^n) / (K^n + x^n)$ , en donde Y es la respuesta medida, x es la concentración del compuesto, n es la pendiente de Hill y K es la IC<sub>50</sub> y las asíntotas inferior y superior están restringidas a 0 y 100, respectivamente.

### Resultados

**[00511]** Los resultados de los ensayos de viabilidad de células AMO-1 y H929 (IC<sub>50</sub> en nanomolar) llevados a cabo en presencia de FBS al 10 % para inhibidores de MCL-1 de ejemplo se proporcionan en la Tabla 3, a continuación. Los resultados demuestran la capacidad de los compuestos de la divulgación para inhibir potentemente el crecimiento de células tumorales humanas *in vitro*.

Tabla 3.

| Datos de eficacia celular <i>in vitro</i> de inhibidor de MCL-1 |                                                                 |                                                                |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| EJEMPLO                                                         | Viabilidad de AMO-1<br>IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M, 10 % de FBS) | Viabilidad de H929<br>IC <sub>50</sub> ( $\mu$ M, 10 % de FBS) |
| 1                                                               | 0,00031                                                         | 0,00502                                                        |
| 2                                                               | 0,00019                                                         | 0,0033                                                         |
| 3                                                               | 0,00026                                                         | 0,0037                                                         |
| 4                                                               | 0,00273                                                         | 0,00572                                                        |
| 5                                                               | 0,000178                                                        | 0,00037                                                        |
| 6                                                               | 0,000135                                                        | 0,000359                                                       |
| 7                                                               | 0,000171                                                        | 0,000406                                                       |
| 8                                                               | 0,00086                                                         | 0,00176                                                        |
| 9                                                               | 0,000165                                                        | 0,000245                                                       |
| 10                                                              | 0,000502                                                        | 0,00217                                                        |
| 11                                                              | 0,000188                                                        | 0,000545                                                       |
| 12                                                              | 0,00104                                                         | 0,00208                                                        |
| 13                                                              | 0,00126                                                         | 0,00311                                                        |
| 14                                                              | 0,000114                                                        | 0,000236                                                       |
| 15                                                              | 0,000156                                                        | 0,000294                                                       |
| 16                                                              | 0,000245                                                        | 0,000592                                                       |
| 17                                                              | 0,0010                                                          | 0,00565                                                        |
| 18                                                              | 0,00612                                                         | 0,00995                                                        |
| 19                                                              | 0,00974                                                         | 0,0152                                                         |
| 20                                                              | 0,000286                                                        | 0,000513                                                       |
| 21                                                              | 0,0000488                                                       | 0,000168                                                       |
| 22                                                              | 0,000142                                                        | 0,000333                                                       |
| 23                                                              | 0,00315                                                         | 0,00849                                                        |
| 24                                                              | 0,000687                                                        | 0,00197                                                        |
| 25                                                              | 0,000629                                                        | 0,00188                                                        |
| 26                                                              | 0,00020                                                         | 0,000241                                                       |
| 27                                                              | 0,000435                                                        | 0,0015                                                         |
| 28                                                              | 0,000211                                                        | 0,000337                                                       |
| 29                                                              | 0,0000812                                                       | 0,000346                                                       |

|    |           |          |
|----|-----------|----------|
| 30 | 0,000285  | 0,000974 |
| 31 | 0,00419   | 0,011    |
| 32 | 0,00017   | 0,000296 |
| 33 | 0,000222  | 0,000586 |
| 34 | 0,000235  | 0,0010   |
| 35 | 0,000261  | 0,00111  |
| 36 | 0,0000488 | 0,000183 |
| 37 | 0,000187  | 0,00053  |
| 38 | 0,000267  | 0,000748 |
| 39 | 0,000235  | 0,000239 |
| 40 | 0,000352  | 0,000271 |
| 41 | 0,000589  | 0,000595 |
| 42 | 0,000404  | 0,000356 |
| 43 | 0,000346  | 0,000365 |
| 44 | 0,000268  | 0,000286 |
| 45 | 0,000249  | 0,000258 |
| 46 | 0,000579  | 0,000418 |
| 47 | 0,000463  | 0,000344 |
| 48 | 0,000641  | 0,000593 |
| 49 | 0,000172  | 0,000314 |
| 50 | 0,000249  | 0,000255 |
| 51 | 0,000267  | 0,000299 |
| 52 | 0,000448  | 0,00118  |
| 53 | 0,311     | >1,0     |

NT = no evaluado, NV = no válido

**[00512]** La capacidad de ciertos compuestos de ejemplo de la presente divulgación para inhibir el crecimiento de células tumorales en ratones se demostró en modelos de xenoinjerto derivados de una línea celular de mieloma múltiple humano, AMO-1.

#### **Evaluación de la eficacia en métodos de modelos de xenoinjerto**

**[00513]** Las células AMO-1 se obtuvieron a través de Deutsche Sammlung von Microorganismen und Zellkulturen (DSMZ, Braunschweig, Alemania). Las células se cultivaron como monocapas en medios de cultivo RPMI-1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) que se complementó con suero fetal bovino al 10 % (FBS, Hyclone, Logan, UT). Para generar xenoinjertos,  $5 \times 10^6$  células viables se inocularon subcutáneamente en el flanco derecho de ratones SCID/bg hembra inmunodeficientes (Charles River Laboratories, Wilmington, MA), respectivamente. El volumen de inyección fue de 0,2 ml y estaba compuesto por una mezcla 1:1 de S MEM y Matrigel (BD, Franklin Lakes, NJ). Los tumores tenían un tamaño similar a aproximadamente 200 mm<sup>3</sup>. Los inhibidores de MCL-1 se formularon en 5 % de DMSO, 20 % de cremafor EL y 75 % de D5W para inyección y se inyectaron por vía intraperitoneal. El volumen de inyección no excedió 200 µL. De manera alternativa, los inhibidores de MCL-1 se formularon en 5 % de DMSO, 10 % de cremafor y 85 % de D5W para inyección y se inyectaron por vía intravenosa. El volumen de inyección no excedió 200 µl. El tratamiento comenzó

dentro de las 24 horas después del ajuste de tamaño de los tumores. Los ratones pesaron aproximadamente 21 g al inicio del tratamiento. El volumen tumoral se estimó de dos a tres veces por semana. Las mediciones de la longitud (l) y el ancho (W) del tumor se tomaron con un calibre electrónico y el volumen se calculó de acuerdo con la siguiente ecuación:  $V = l \times W^2/2$ . Los ratones se sometieron a eutanasia cuando el volumen del tumor alcanzó 3000 mm<sup>3</sup> o se produjeron ulceraciones en la piel. Se alojaron ocho ratones por jaula. Comida y agua estaban disponibles a voluntad. Los ratones se aclimataron a las instalaciones para animales durante un período de al menos una semana antes del comienzo de los experimentos. Los animales se evaluaron en la fase de luz de un cronograma de 12 horas de luz: 12 horas de oscuridad (luces encendidas a las 06:00 horas).

**[00514]** Para referirse a la eficacia de los agentes terapéuticos, se utilizan parámetros de amplitud ( $TGI_{m\acute{a}x}$ ), durabilidad (TGD) de la respuesta terapéutica.  $TGI_{m\acute{a}x}$  es la inhibición máxima del crecimiento tumoral durante el experimento. La inhibición del crecimiento tumoral se calcula por  $100 \times (1 - T_v/C_v)$ , en donde  $T_v$  y  $C_v$  son los volúmenes tumorales medios de los grupos tratados y de control, respectivamente. TGD o retraso en el crecimiento tumoral es el tiempo extendido de un tumor tratado necesario para alcanzar un volumen de 1 cm<sup>3</sup> con respecto al grupo de control. TGD se calcula por  $100 \times (T_t/C_t - 1)$ , en donde  $T_t$  y  $C_t$  son los períodos medios para alcanzar 1 cm<sup>3</sup> de los grupos tratados y de control, respectivamente.

## Resultados

**[00515]** Como se muestra en las Tablas 4-6, los compuestos de la presente divulgación son eficaces en un modelo de xenoinjerto AMO-1 de mieloma múltiple, lo que produce una inhibición significativa del crecimiento tumoral y un retraso del crecimiento tumoral después de la dosificación intraperitoneal (IP) o intravenosa (IV) del fármaco.

Tabla 4: Eficacia *in vivo* de inhibidores de MCL-1 en el modelo de xenoinjerto AMO-1

| Tratamiento | Dosis (mg/kg/día) | Vía/<br>Régimen         | $TGI_{m\acute{a}x}$ (%) | TGD (%) |
|-------------|-------------------|-------------------------|-------------------------|---------|
| Vehículo    | 0                 | IP <sup>(a)</sup> /QDx1 | 0                       | 0       |
| Ejemplo 1   | 25                | IP/QDx1                 | 95*                     | 133*    |
| Ejemplo 3   | 25                | IP/QDx1                 | 75*                     | 58*     |

<sup>(a)</sup> Formulación IP = 5 % de DMSO, 20 % de cremofor EL, 75 % de D5W

\* = p < 0,05 en comparación con el tratamiento de control

7 ratones por grupo de tratamiento

Tabla 5: Eficacia *in vivo* de inhibidores de MCL-1 en el modelo de xenoinjerto AMO-1

| Tratamiento | Dosis (mg/kg/día) | Vía/<br>Régimen         | TGI <sub>máx</sub> (%) | TGD (%) |
|-------------|-------------------|-------------------------|------------------------|---------|
| Vehículo    | 0                 | IP <sup>(a)</sup> /QDx1 | 0                      | 0       |
| Ejemplo 7   | 25                | IP/QDx1                 | 99*                    | 477*    |
| Ejemplo 8   | 25                | IP/QDx1                 | 79*                    | 46*     |

(a) Formulación IP = 5 % de DMSO, 20 % de cremofor EL, 75 % de D5W

\* = p <0,05 en comparación con el tratamiento de control

7 ratones por grupo de tratamiento

Tabla 6: Eficacia *in vivo* de inhibidores de MCL-1 en el modelo de xenoinjerto AMO-1

| Tratamiento | Dosis (mg/kg/día) | Vía/<br>Régimen         | TGI <sub>máx</sub> (%) | TGD (%) |
|-------------|-------------------|-------------------------|------------------------|---------|
| Vehículo    | 0                 | IV <sup>(a)</sup> /QDx1 | 0                      | 0       |
| Ejemplo 28  | 6,25              | IV/QDx1                 | 89*                    | 233*    |
| Ejemplo 30  | 6,25              | IV/QDx1                 | 79*                    | 133*    |
| Ejemplo 44  | 6,25              | IV/QDx1                 | 88*                    | 156*    |
| Ejemplo 51  | 6,25              | IV/QDx1                 | 74*                    | 111*    |

(a) Formulación IP = 5 % de DMSO, 10 % de cremofor EL, 85 % de D5W

\* = p <0,05 en comparación con el tratamiento de control

7 ratones por grupo de tratamiento

**[00516]** Se entiende que la descripción detallada anterior y los ejemplos que la acompañan son meramente ilustrativos y no deben interpretarse como limitaciones sobre el alcance de la presente divulgación, que se define únicamente por las reivindicaciones adjuntas y sus equivalentes. Varios cambios y modificaciones a las formas de realización divulgadas serán evidentes para las personas del oficio de nivel medio. Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patentes citadas en la presente se incorporan en la presente por referencia en su totalidad para todos los fines.

