MODULADORES DEL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la prioridad de la solicitud de Estados Unidos 63/328,097 presentada el 6 de abril de 2022 y la solicitud de Estados Unidos 63/393,405 presentada el 29 de julio de 2022, cuyas descripciones se incorporan en la presente descripción como referencia en su totalidad.

La descripción se refiere a moduladores del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), composiciones farmacéuticas que contienen los moduladores, métodos de tratamiento de las enfermedades mediadas por CFTR, que incluyen la fibrosis quística, mediante el uso de tales moduladores, terapias combinadas y composiciones de combinaciones farmacéuticas que emplean tales moduladores y procesos y productos intermediarios para la fabricación de tales moduladores.

La fibrosis quística (CF) es una enfermedad genética recesiva que afecta aproximadamente 70,000 niños y adultos en todo el mundo. A pesar del progreso en el tratamiento de la CF, no hay una cura. En pacientes con CF, las mutaciones del CFTR que se expresa en el epitelio respiratorio conducen a reducir la secreción apical de aniones lo que provoca un desequilibrio en el transporte de iones y fluidos. La disminución resultante en el transporte de aniones contribuye a un aumento en la acumulación de mucosidad en los pulmones e infecciones microbianas asociadas que, en última instancia, provocan la muerte de pacientes con CF. Además de la enfermedad respiratoria, los pacientes con CF típicamente padecen problemas gastrointestinales e insuficiencia pancreática que, si no se tratan, provocan la muerte. Además, la mayoría de los hombres con fibrosis quística son infértiles y la fertilidad se reduce entre las mujeres con fibrosis quística.

El análisis de secuencia del gen del CFTR ha relevado diversas mutaciones que provocan la enfermedad (Cutting, G. R. y otros, (1990) Nature 346:366-369; Dean, M. y otros, (1990) Cell 61:863:870; y Kerem, B-S. y otros, (1989) Science 245:1073-1080; Kerem, B-S y otros, (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:8447-8451). Hasta la fecha, se han identificado más de 2000 mutaciones en el gen de CF; actualmente, la base de datos de CFTR2 contiene información sobre solo 432 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente para definir 352 mutaciones como causantes de enfermedades. La mutación más prevalente que provoca la enfermedad es una eliminación de fenilalanina en la posición 508 de la secuencia de aminoácidos del CFTR y se

denomina comúnmente mutación F508del. Esta mutación ocurre en mucho de los casos de fibrosis quística y está asociada con una enfermedad grave.

La eliminación del residuo 508 en CFTR evita que la proteína naciente se pliegue correctamente. Esto resulta en la incapacidad de la proteína mutante para salir del retículo endoplasmático (RE) y el tráfico hacia la membrana plasmática. Como resultado, la cantidad de canales del CFTR para el transporte de aniones presentes en la membrana es mucho menor que el observado en las células que expresan CFTR de tipo silvestre, es decir, CFTR sin mutaciones. Además de la alteración del tráfico, la mutación produce un mecanismo de activación del canal defectuoso. En conjunto, la cantidad reducida de canales en la membrana y el mecanismo de activación defectuoso reducen el transporte de aniones y fluidos a través de los epitelios. (Quinton, P. M. (1990), FASEB J. 4: 2709-2727). Los canales que son defectuosos debido a la mutación F508del siguen siendo funcionales, aunque menos funcionales que los canales del CFTR de tipo silvestre. (Dalemans y otros (1991), Nature Lond. 354: 526-528; Pasyk y Foskett (1995), J. Cell. Biochem. 270: 12347-50). Además de F508del, otras mutaciones en CFTR que provocan enfermedades que producen defectos en el tráfico, la síntesis y/o la activación del canal podrían regularse para alterar la secreción de aniones y modificar la evolución y/o gravedad de la enfermedad.

El CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, que incluye las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como también la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células epiteliales, el funcionamiento normal del CFTR es esencial para mantener el transporte de electrolitos a través del cuerpo, que incluye el tejido respiratorio y digestivo. El CFTR está compuesto por 1480 aminoácidos que codifican una proteína que está compuesta por una repetición en tándem de dominios transmembrana, cada uno de los cuales contiene seis hélices transmembrana y un dominio de unión a nucleótidos. Los dos dominios transmembrana se enlazan mediante un dominio regulador (R) grande y polar, con múltiples sitios de fosforilación que regulan la actividad del canal y el tránsito celular.

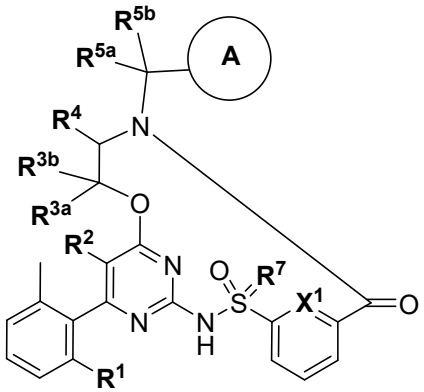
El transporte de cloruro se lleva a cabo por la actividad coordinada de ENaC y CFTR presente en la membrana apical y la bomba Na^+-K^+-ATPasa y los canales de Cl^- expresados en la superficie basolateral de la célula. El transporte activo secundario de cloruro desde el lado luminal conduce a la acumulación de cloruro intracelular, que después puede salir pasivamente de la célula a través de los canales de Cl^-, lo que produce un transporte vectorial. La disposición del cotransportador de $Na^+/2Cl^-/K^+$, la bomba Na^+-K^+-ATPasa y los canales de K^+ de la membrana basolateral en la

superficie basolateral y el CFTR en el lado luminal coordinan la secreción de cloruro a través del CFTR en el lado luminal. Debido a que el agua probablemente nunca se transporta activamente a sí misma, su flujo a través de los epitelios depende de pequeños gradientes osmóticos transepiteliales generados por el flujo masivo de sodio y cloruro.

Recientemente se ha identificado una cantidad de compuestos de modulación del CFTR. Sin embargo, todavía se necesitan compuestos que puedan tratar o reducir la gravedad de la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por el CFTR, y particularmente las formas más graves de estas enfermedades.

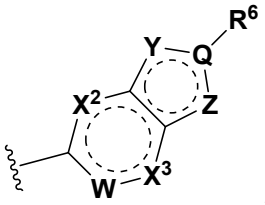
Un aspecto de la descripción proporciona compuestos novedosos, que incluyen compuestos de Fórmula I, que incluye compuestos de cualquiera de las Fórmulas Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otro aspecto de la descripción proporciona compuestos de Fórmula II, Fórmula III y Fórmula IV tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Otro aspecto de la descripción proporciona los Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

La Fórmula I abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



Fórmula I

tautómeros de este, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo A es 

;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CH-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N- y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:

- cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- haloalquilo C_1-C_8;
- O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
- heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
- silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

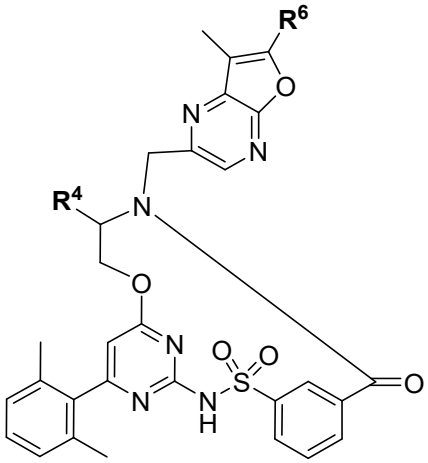
R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^6 se selecciona de halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno); y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

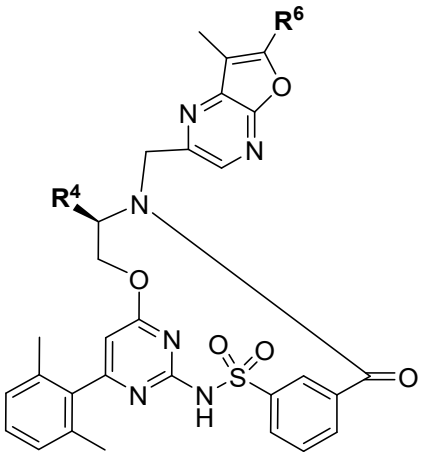
R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8.

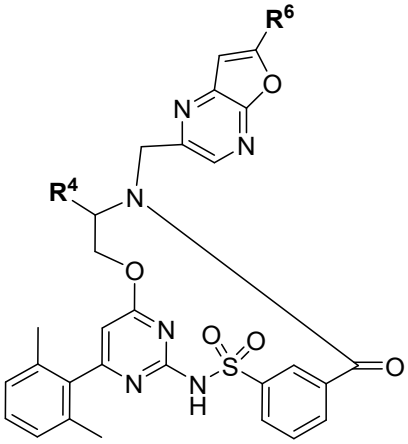
La Fórmula I también incluye compuestos de:



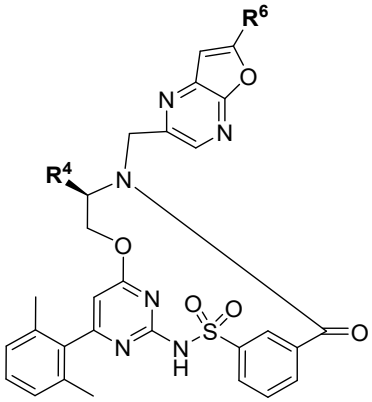
Ia



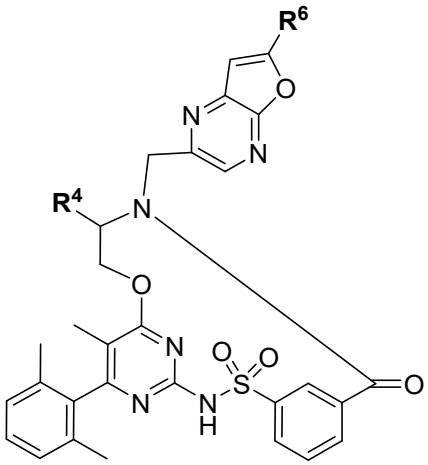
Ia(i)



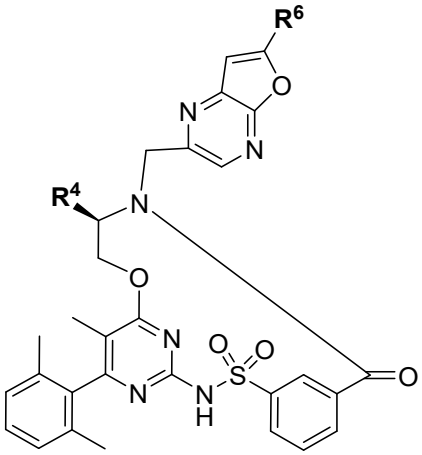
Ib



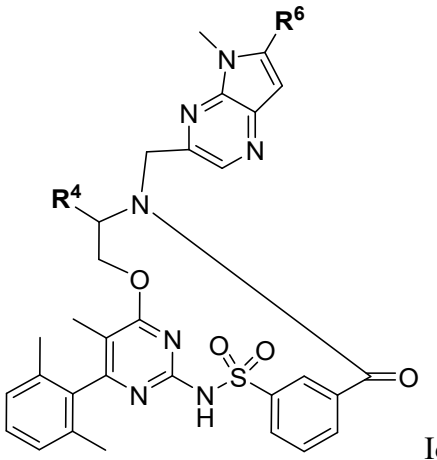
Ib(i)



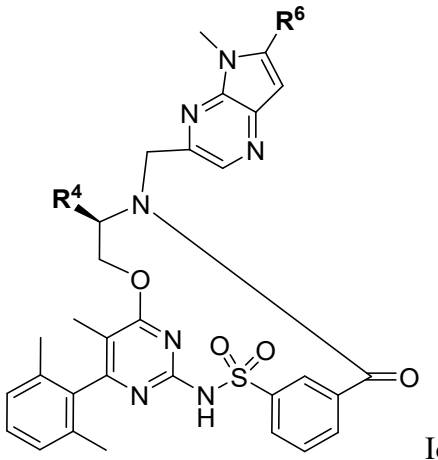
Ic



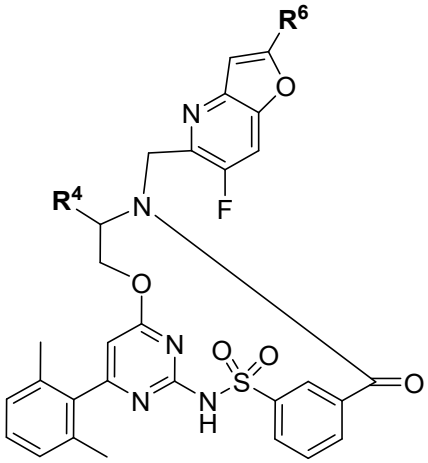
Ic(i)



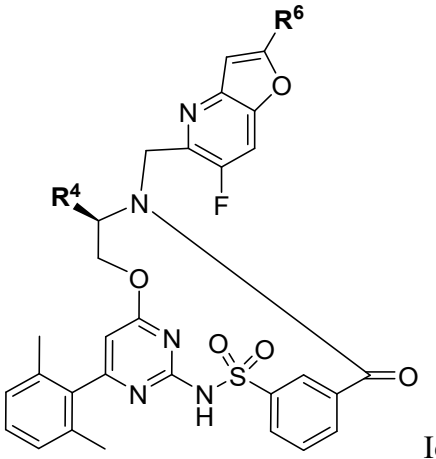
Id



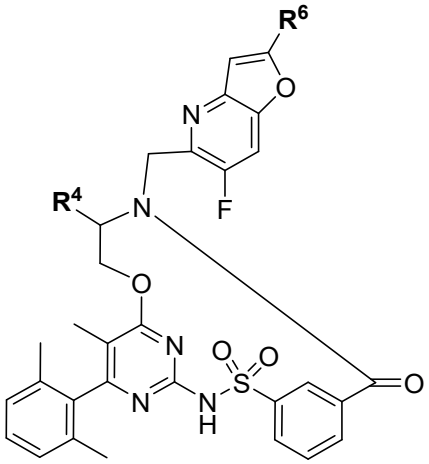
Id(i)



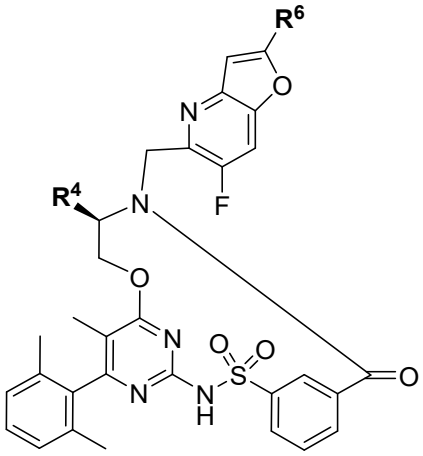
Ie



Ie(i)



(If) y

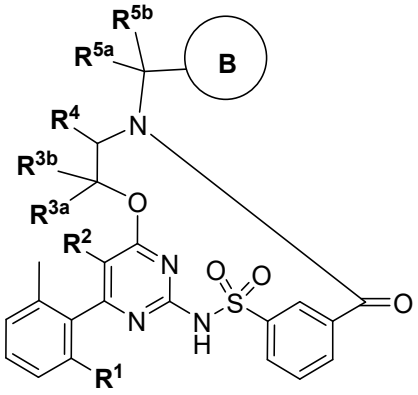


If(i)

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde todas las variables son como se definen para la Fórmula I.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se eligen de los Compuestos I-1 a I-265, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

La Fórmula II abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



Fórmula II

tautómeros de estos, o derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de

- halógeno
- heterociclilo de 4 a 10 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_4)
- $N(R^x)_2$, en donde R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4)
- alquilo C_1-C_4 (opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, OH))

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_4-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo

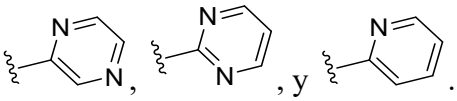
C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

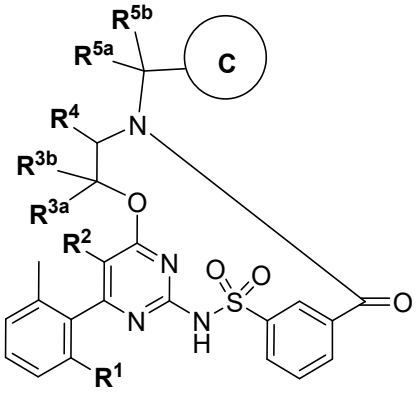
R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros).

En algunas modalidades, el Anillo B en los compuestos, tautómero, derivado deuterado o sal de Fórmula II se selecciona de:



En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula II se eligen de los Compuestos II-1 a II-38, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

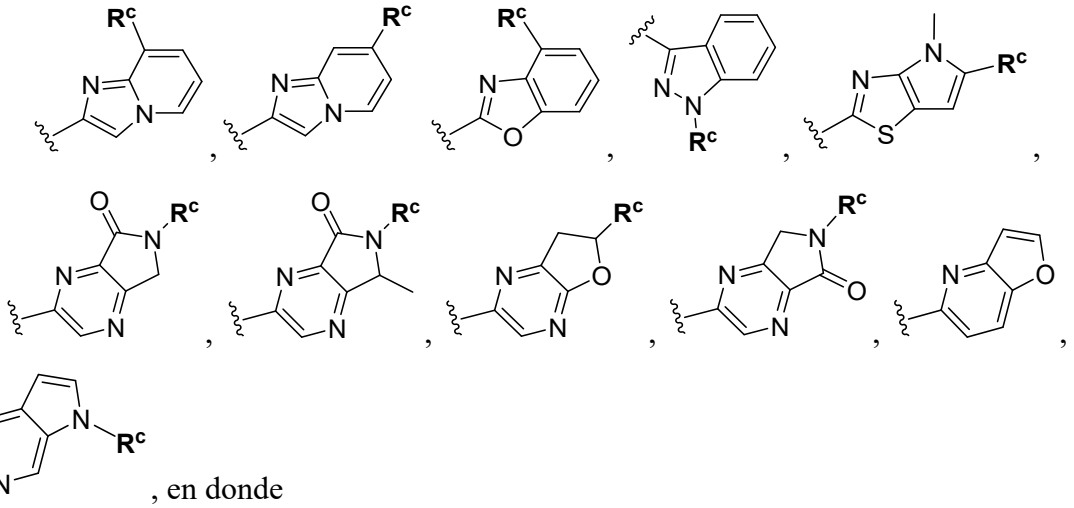
La Fórmula III abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



Fórmula III

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo C se selecciona de:



y , en donde

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo C_1-C_4 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH, halógeno y oxo) y alquenilo C_3-C_6;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_4-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

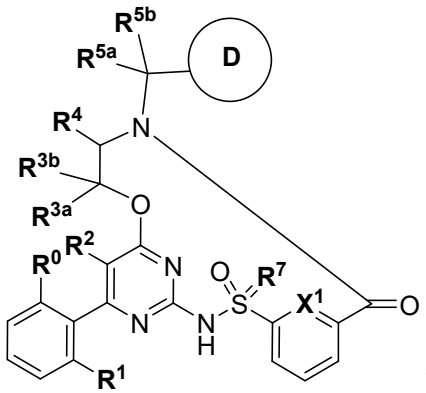
- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar

opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros).

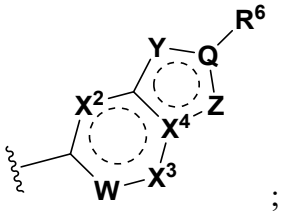
En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula III se eligen de los Compuestos III-1 a III-25, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

La Fórmula IV abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



Fórmula IV

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo D es  ;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

X^4 se selecciona de C y N;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CR^z-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N-, y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_8;

R^0 se selecciona de alquilo C_1-C_2;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8, y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C_1-C_8, cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_8, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - -OH
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - -O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, y haloalquilo C_1-C_8);
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);

- alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6, y fenilo; o que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);
- heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
- silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^6 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8), cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno), fenilo y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula IV se eligen de los Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Otro aspecto de la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, cuyas composiciones pueden incluir además al menos un ingrediente

farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es al menos otro modulador de CFTR. En algunas modalidades, el al menos otro modulador de CFTR se selecciona de potenciadores de CFTR y moduladores de CFTR.

Por lo tanto, otro aspecto de la descripción proporciona métodos de tratamiento de la enfermedad de fibrosis quística mediada por CFTR que comprenden administrar al menos un compuesto elegido de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un portador farmacéuticamente aceptable, opcionalmente como parte de una composición farmacéutica que comprende al menos un componente adicional, a un sujeto que lo necesite. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional en los métodos de tratamiento descritos en la presente descripción es al menos otro modulador de CFTR. En algunas modalidades, el al menos otro modulador del CFTR se selecciona de potenciadores del CFTR y correctores del CFTR.

En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmula I, que incluye los compuestos de cualquiera de las Fórmulas Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmula II, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmula III, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmula IV, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En determinadas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera

de los anteriores.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmula I, que incluyen compuestos de cualquiera de las Fórmulas Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden comprender opcionalmente además (a) al menos un compuesto (es decir, uno o más) elegido de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (tezacaftor), ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano carboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (lumacaftor), derivados deuterados de tezacaftor y lumacaftor, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y/o (b) al menos un compuesto (es decir, uno o más) elegido de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida (ivacaftor), N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolino-3-carboxamida (deutivacaftor), (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; derivados deuterados de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden al menos un compuesto elegido de los Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores pueden comprender opcionalmente además (a) al menos un compuesto (es decir, uno o más) elegido de (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-N-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida (tezacaftor), ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropano carboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico (lumacaftor), derivados deuterados de tezacaftor y lumacaftor, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y/o (b) al menos un compuesto (es decir, uno o más) elegido de N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolino-3-carboxamida

(ivacaftor), N-(2-(terc-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolino-3-carboxamida (deutivacaftor), (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; derivados deuterados de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo [12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

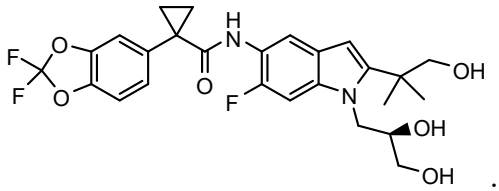
Otro aspecto de la invención proporciona métodos de tratamiento de la enfermedad de fibrosis quística mediada por CFTR que comprenden administrar a un paciente que lo necesite al menos un compuesto elegido de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente administrar además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales seleccionados de tezacaftor, ivacaftor y lumacaftor.

En otro aspecto, los compuestos de la descripción (por ejemplo, compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), y composiciones farmacéuticas que comprenden esos compuestos, y que opcionalmente comprenden además uno o más agentes moduladores del CFTR, se usan en la terapia o en la fabricación de un medicamento. En algunas modalidades, el uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales se seleccionan de potenciadores de CFTR. En algunas modalidades, el uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales se seleccionan de correctores del CFTR. En algunas modalidades, el uno o más agentes moduladores del CFTR adicionales se seleccionan de tezacaftor, lumacaftor, ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Un aspecto adicional de la descripción proporciona productos intermedios y métodos para fabricar los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción.

Definiciones

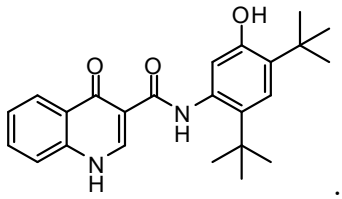
"Tezacaftor" como se usa en la presente descripción, se refiere a (*R*)-1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-*N*-(1-(2,3-dihidroxipropil)-6-fluoro-2-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1H-indol-5-il)ciclopropanocarboxamida, que se puede representar con la siguiente estructura:



.

Tezacaftor puede estar en la forma de un derivado deuterado, una sal farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado deuterado. Tezacaftor y los métodos para fabricar y usar tezacaftor se describen en los documentos núms. WO 2010/053471, WO 2011/119984, WO 2011/133751, WO 2011/133951, WO 2015/160787 y US 2009/0131492, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

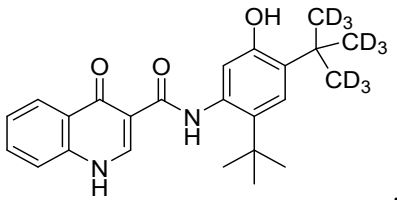
"Ivacaftor", como se usa en esta descripción, se refiere a N-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, que se representa por la estructura:



.

Ivacaftor puede estar, además, en forma de un derivado deuterado, una sal farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado deuterado. Ivacaftor y los métodos para fabricar y usar ivacaftor se describen en los documentos núms. WO 2006/002421, WO 2007/079139, WO 2010/108162 y WO 2010/019239, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

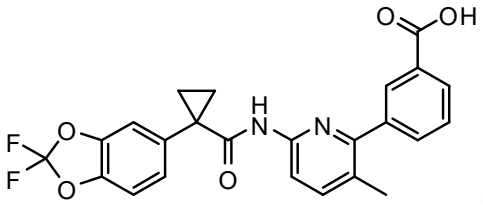
En algunas modalidades, un derivado deuterado de ivacaftor (deutivacaftor) se emplea en las composiciones y los métodos descritos en la presente descripción. Un nombre químico para deutivacaftor es *N*-(2-(*terc*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida, como se representa en la estructura:



.

Deutivacaftor puede estar en la forma de otro derivado deuterado, una sal farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado deuterado. Deutivacaftor y los métodos para fabricar y usar deutivacaftor se describen en los documentos núms. WO 2012/158885, WO 2014/078842, y en la patente de los EE.UU. núm. 8,865,902, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

"Lumacaftor", como se usa en la presente descripción, se refiere al ácido 3-(6-(1-(2,2-difluorobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)ciclopropanocarboxamido)-3-metilpiridin-2-il)benzoico, que se representa por la estructura química:



.

Lumacaftor puede estar en forma de un derivado deuterado, una sal farmacéuticamente aceptable, o una sal farmacéuticamente aceptable de un derivado deuterado. El lumacaftor y los métodos para fabricar y usar lumacaftor se describen en los documentos WO 2007/056341, WO 2009/073757 y WO 2009/076142, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

El (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables se describen en el documento WO 2022/032068, incorporado en la presente descripción como referencia.

El (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo [12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables se describen en el documento PCT/US2021/072475, incorporado en la presente descripción como referencia.

Como se usa en la presente, el término "alquilo" se refiere a un hidrocarburo alifático saturado o parcialmente saturado, ramificado o no ramificado que contiene átomos de carbono (tales como, por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19 o 20 átomos de carbono), que pueden contener un enlace doble (alquenilo) o triple (alquinilo) entre uno o más conjuntos de átomos de carbono adyacentes. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "alifático" o "grupo alifático", como se usa en la presente, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que

está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación, o un hidrocarburo monocíclico o hidrocarburo bicíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de instauración, pero que no es aromático (también denominado en la presente descripción como "cicloalifático", "carbociclo" o "cicloalquilo"), que tiene un solo punto de unión con el resto de la molécula. A menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-20 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-10 átomos de carbono alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades los grupos alifáticos contienen de 1-4 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, "cicloalifático" (o "carbociclo" o "cicloalquilo") se refiere a un hidrocarburo C_{3-8} monocíclico o hidrocarburo C_{8-14} bicíclico o tricíclico que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de instauración, pero que no es aromático, que tiene un solo punto de unión al resto de la molécula en donde cualquier anillo individual en dicho sistema de anillo bicíclico tiene de 3-7 miembros. Los grupos alifáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alquenilo, alquinilo lineales o ramificados, sustituidos o no sustituidos e híbridos de estos, tales como (cicloalquil)alquilo, (cicloalquenil)alquilo, y (cicloalquil)alquenilo. Los grupos cicloalifáticos adecuados incluyen cicloalquilo, cicloalquilo bicíclico (por ejemplo, decalina), bicicloalquilo con puente, tal como norbornilo o [2.2.2]biciclo-octilo, y tricíclico con puente, tal como adamantilo.

Como se usa en la presente, el término "insaturado" significa que una porción tiene una o más unidades de instauración.

Como se usa en la presente, el término "enlace pi" significa un enlace covalente formado por los orbitales p de átomos adyacentes. Los enlaces pi existen donde hay un enlace múltiple, es decir, un enlace doble o triple, entre dos átomos. Por ejemplo, un enlace doble carbono-carbono consiste en un enlace pi y un enlace triple carbono-carbono que consiste en dos enlaces pi.

Como se usa en la presente, el término "grupo haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno, por ejemplo, fluoroalquilo, que se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de flúor. En algunas modalidades, un átomo de carbono del grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas modalidades, cada átomo de carbono del grupo alquilo está sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunas modalidades, uno o más átomos de carbono del grupo alquilo es un átomo de carbono perhalo (es decir, todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo están sustituidos por átomos de halógeno).

En algunas modalidades, cada átomo de carbono del grupo alquilo es un átomo de carbono perhalo. Los ejemplos no limitativos de fluoroalquilo incluyen —CHF_2, —CH_2F, —CF_3, —CF_2—, y alquilo perhalo, tal como —CF_2CF_3.

Como se usa en la presente, el término "halógeno" o "halo" significa F, Cl, Br o I.

Como se usa en la presente, los términos "oxo" y "=O" se refieren a un átomo de oxígeno sustituyente conectado a otro átomo mediante un doble enlace.

El término "alcoxi", como se usa en la presente, se refiere a un alquilo o cicloalquilo unido covalentemente a un átomo de oxígeno. Los grupos alcoxi pueden estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente, "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarburos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos no aromáticos que tienen de 3 a 12 carbonos (tales como, por ejemplo, de 3-10 carbonos) y pueden incluir uno o más enlaces insaturados. Los grupos "cicloaquilo" abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, puenteados, fusionados y espiro, que incluye los anillos monoespiro y diespiro. Ejemplos no limitativos de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, adamantilo, norbornilo, diespiro[2.0.2.1]heptano, biciclo[1.1.1]pentano, y espiro[2,3]hexano. Los grupos cicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos.

El término "arilo", como se usa en la presente, es un grupo funcional o sustituyente derivado de un anillo aromático y abarca anillos aromáticos monocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos y fusionados en donde al menos un anillo en el sistema es aromático. Un grupo arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. Ejemplos no limitativos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, y 1,2,3,4-tetrahidronaftalenilo.

El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como en 3,4-dihidro-2H-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo *N*-sustituido)).

El término "heteroalifático", como se usa en la presente, significa grupos alifáticos en donde uno o dos átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más heteroátomos, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos "heterociclo", "heterociclilo", "heterocicloalifático" y "heterocíclico".

El término “anillo heteroarilo”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un anillo aromático que comprende al menos un átomo del anillo que es un heteroátomo, tal como O, N, o S. Los grupos heteroarilo abarcan anillos monocíclicos y sistemas de anillos bicíclicos, tricíclicos, con puente, fusionados, y espiro (que incluyen anillos monoespiro y diespiro) que tienen un total de cinco a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático, al menos un anillo en el sistema contiene uno o más heteroátomos, y en donde cada anillo en el sistema contiene de tres a siete miembros de anillo. Ejemplos no limitativos de anillos heteroarilo incluyen piridina, quinolina, indol e indolina. Un grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes. En determinadas modalidades, el término “anillo heteroarilo” abarca anillos heteroarilo con diversos estados de oxidación, tales como anillos heteroarilo que contienen *N*-óxidos y sulfóxidos. Los ejemplos no limitantes de tales anillos heteroarilos incluyen *N*-óxidos de pirimidina, *N*-óxidos de quinolina, S-óxidos de tiofeno y *N*-óxidos de pirimidina.

Como se usa en la presente descripción, el término "anillo heterociclilo" se refiere a un hidrocarburo no aromático que contiene de 3 a 12 átomos en un anillo (tal como, por ejemplo, 3-10 átomos) que comprende al menos un átomo en el anillo que es un heteroátomo, tal como O, N o S, e incluye uno o más enlaces insaturados. Los anillos “heterociclilo” abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, policíclicos, con puente, fusionados y espiro, incluidos los anillos monoespiro y diespiro.

La designación de enlace “  ” pretende reflejar la presencia de un sistema de anillo aromático (es decir, conjugado). Se apreciará que el Anillo A en la Fórmula I comprende un anillo arilo o heteroarilo de seis miembros fusionado con un anillo arilo o heteroarilo de cinco miembros.

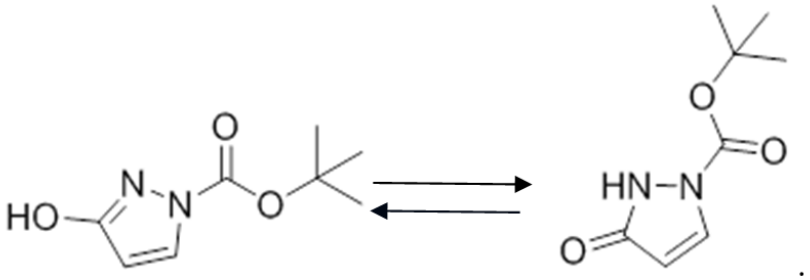
Se apreciará que determinados compuestos de esta descripción pueden existir como estereoisómeros o enantiómeros separados y/o mezclas de esos estereoisómeros o enantiómeros. Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace de “cuña” () o “cabeza de flecha” () a un átomo estereogénico indica un centro quiral de estereoquímica absoluta conocida (es decir, un estereoisómero). Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace “ondulado” () a un átomo estereogénico indica un centro quiral de estereoquímica absoluta desconocida (es decir, un estereoisómero). Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un enlace “ondulado” () a un carbono con doble enlace indica una mezcla de *E*/*Z* isómeros. Como se usa en las estructuras químicas

descritas en la presente descripción, un ⟋ enlace ("directo") a un átomo estereogénico indica dónde hay una mezcla (por ejemplo, un racemato o enriquecimiento). Como se usa en la presente, dos ⟋ enlaces ("directos") a un carbono con doble enlace indica que el doble enlace posee la estereoquímica *E*/*Z* como se dibuja. Como se usa en las estructuras químicas descritas en la presente descripción, un  (una línea "ondulada" perpendicular a un enlace "directo" al grupo "A") indica que el grupo "A" es un sustituyente cuyo punto de unión está al final del enlace que termina en la línea "ondulada". Como se usa en la presente, un átomo estereogénico que se anota con un (*R*) o (*S*) indica la designación estereoquímica del átomo estereogénico según la convención de Cahn-Ingold-Prelog.

Determinados compuestos pueden existir como atropisómeros. Se apreciará que determinados compuestos de esta descripción pueden existir como atropisómeros separados y/o mezclas de esos atropisómeros, es decir, una subclase de estereoisómeros resultantes de la rotación obstaculizada sobre enlaces simples o eje de quiralidad y que pueden aislarse como especies químicas separadas. Como se usa en la presente, una unidad estereogénica que se anota con un (*P*) o (*M*) indica la designación estereoquímica de la unidad estereogénica según la convención de Cahn-Ingold-Prelog (terminología básica de estereoquímica, Recomendaciones IUPAC 1996, Pure & Appl. Chem., Vol 68, núm. 12, págs. 2193-2222, 1996).

Determinados compuestos descritos en la presente descripción pueden existir como tautómeros y se pretende que ambas formas tautoméricas, aunque solo se represente una única estructura tautomérica. Por ejemplo, se entiende que una descripción del Compuesto X incluya su tautómero el Compuesto Y y viceversa, así como también mezclas de estos:

Compuesto X Compuesto Y



A menos que se indique de cualquier otra manera, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la descripción están dentro del alcance de la descripción.

"Terc" y "*t*-" se usan indistintamente y significan terciario.

Los compuestos descritos en la presente descripción pueden estar opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes, tal como se ilustra en general anteriormente, o como se ejemplifica mediante clases, subclases y especies particulares de la descripción. Se apreciará que la frase "opcionalmente sustituido" se usa indistintamente con la frase "sustituido o no sustituido". "Sustituido", ya sea precedido por el término "opcionalmente" o no, indica que al menos un hidrógeno del grupo "sustituido" está reemplazado por un sustituyente. A menos que se indique de otra forma, un grupo "opcionalmente sustituido" puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente elegidos de un grupo especificado, el sustituyente puede ser igual o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta descripción son preferentemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente viables.

El término "estable", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones para permitir su producción, detección y, preferentemente, su recuperación, purificación, y uso para uno o más de los propósitos descritos en la presente descripción.

El término "compuestos estables", como se usa en la presente, se refiere a compuestos que poseen suficiente estabilidad para permitir su fabricación y que mantienen la integridad de los compuestos durante un período de tiempo suficiente para ser útiles para los propósitos detallados en la presente descripción (por ejemplo, formulación en productos terapéuticos, productos intermedios para usar en la producción de compuestos terapéuticos, productos intermedios aislables o almacenables, y/o tratamiento de una enfermedad o afección que responde a agentes terapéuticos).

En los compuestos de esta descripción, se pretende que cualquier átomo no designado específicamente como un isótopo particular represente cualquier isótopo estable de ese átomo. A menos que se indique de cualquier otra manera, cuando una posición se designa específicamente como "H" o "hidrógeno", se entiende que la posición tiene hidrógeno en su composición isotópica de abundancia natural.

Como se usa en la presente, el término "derivado" se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica a un compuesto de esta descripción, excepto que uno o más átomos de la molécula se pueden haber sustituido con otro átomo. Adicionalmente, a menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras representadas en la presente descripción también pretenden incluir compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos enriquecidos

isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras excepto por el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un ^{13}C o ^{14}C, están dentro del alcance de esta descripción. Dichos compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas, sondas en ensayos biológicos, o compuestos con perfiles terapéuticos mejorados.

Como se usa en la presente, "derivado(s) deuterado(s)" se refiere a un compuesto que tiene la misma estructura química que un compuesto de referencia, con uno o más átomos de hidrógeno reemplazados por un átomo de deuterio. En algunas modalidades, el uno o más hidrógenos sustituidos por deuterio son parte de un grupo alquilo. En algunas modalidades, el uno o más hidrógenos reemplazados por deuterio son parte de un grupo metilo. En las estructuras químicas, el deuterio puede representarse como "D".

Como se usa en la presente, "CFTR" significa regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

Como se usa en la presente, el término "modulador" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad de un compuesto o molécula biológica tal como una proteína.

Como se usa en la presente, el término "modulador del CFTR" se refiere a un compuesto que aumenta la actividad del CFTR. El aumento en la actividad resultante a partir de un modulador de CFTR incluye, pero no se limita a, compuestos que corrigen, potencian, estabilizan y/o amplifican CFTR.

Como se usa en la presente descripción, los términos "corrector" y "corrector de CFTR" se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que facilita el procesamiento y tráfico de CFTR para aumentar la cantidad de CFTR en la superficie celular. Los compuestos novedosos descritos en la presente descripción son correctores del CFTR. Tezacaftor y lumacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos como se hace referencia en la presente descripción, son correctores.

Como se usa en la presente, los términos "potenciador" y "potenciador del CFTR" se refieren a un compuesto que aumenta la actividad del canal de la proteína CFTR ubicada en la superficie celular, lo que da como resultado un transporte de iones potenciado. Ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; como se hace referencia en la presente descripción, son potenciadores del CFTR. Se apreciará que una

descripción de una combinación de compuestos que incluye un compuesto de la descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) incluirá típicamente aunque no necesariamente un potenciador de CFTR, tal como, por ejemplo, ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; o un derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores. Además, la combinación típicamente, pero no necesariamente, solo incluirá un único potenciador, pero puede incluir más de un corrector. Por tanto, en algunas modalidades, una combinación de al menos un compuesto de la descripción (por ejemplo, un compuesto seleccionado de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), incluirá un potenciador seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol; o derivados deuterados o sales farmacéuticamente aceptables de estos y también puede incluir otro corrector de CFTR, tal como, por ejemplo, un compuesto corrector seleccionado de tezacaftor, lumacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, dicha combinación también puede incluir un mejorador del potenciador del CFTR.

Como se usa en la presente descripción, los términos “mejorador del potenciador del CFTR”, “mejorador de la potenciación del CFTR” y “copotenciador del CFTR” se usan indistintamente y se refieren a un compuesto que mejora la potenciación del CFTR.

El término “compuesto”, cuando se refiere a un compuesto de esta descripción, se refiere a una colección de moléculas que tienen una estructura química idéntica, excepto que puede haber una variación isotópica entre los átomos constituyentes de las moléculas.

La frase “un compuesto novedoso de la descripción” se refiere a un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Específicamente excluido de la frase “un compuesto novedoso de la descripción es cualquier compuesto descrito en el documento PCT/US2021/053858 (incorporado en la presente descripción como referencia).

El término “al menos un compuesto seleccionado de”, como se usa en la presente, se refiere a la selección de uno o más de los compuestos de un grupo específico. “Seleccionado de” y “elegido de” pueden usarse indistintamente en la presente descripción.

Una referencia a los “Compuestos I-1 a I-265” en la presente descripción pretende representar una referencia a cada uno de los Compuestos 1 a 264 abarcados por la Fórmula I, individualmente o en grupo. De manera similar, una referencia a los “Compuestos II-1 a II-38” se refiere a los Compuestos 1 a 38 abarcados por la Fórmula II, ya sea como grupo o cada compuesto individualmente. Una referencia a los “Compuestos III-1 a III-24” se refiere a los Compuestos 1 a 24 abarcados por la Fórmula III, ya sea como grupo o cada compuesto individualmente. Una referencia a los “Compuestos IV-1 a IV-106” se refiere a los Compuestos 1 a 106 abarcados por la Fórmula IV, ya sea como grupo o cada compuesto individualmente. Una referencia a los “Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, y Compuestos IV-1 a IV-106” se refiere a los compuestos que caen dentro de cada una de las Fórmulas I, II, III, y IV individualmente, o como tres grupos separados de compuestos.

Como se usa en la presente, el término “ingrediente farmacéutico activo” o “agente terapéutico” (“API”) se refiere a un compuesto biológicamente activo.

Los términos “paciente” y “sujeto” se usan indistintamente y se refieren a un animal, que incluye un ser humano.

Los términos "dosis eficaz" y "cantidad eficaz" se usan indistintamente en la presente descripción y se refieren a la cantidad de un compuesto que produce el efecto conveniente para el cual se administra (por ejemplo, mejora de la CF o de un síntoma de la CF o disminución de la gravedad de la CF o de un síntoma de la CF). La cantidad exacta de una dosis eficaz dependerá del objetivo del tratamiento y un experto en la técnica la podrá determinar mediante el uso de técnicas conocidas (véase, por ejemplo, Lloyd (1999) The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding).

Como se usa en la presente descripción, los términos "tratamiento", "tratar" y similares significan, generalmente, la mejora en uno o más síntomas de CF, o la disminución de la gravedad de CF o uno o más síntomas de CF en un sujeto. El “tratamiento”, como se usa en la presente descripción, incluye, pero no se limita a, lo siguiente: aumento del crecimiento del sujeto, aumento de peso, reducción de la mucosidad en los pulmones, mejora de la función pancreática y/o hepática, reducción de las infecciones de las vías respiratorias y/o reducciones de la tos o falta de aliento. Las mejoras de cualquiera de estos síntomas o la disminución de su gravedad pueden evaluarse fácilmente de acuerdo con los métodos y técnicas estándares conocidos en la técnica.

Debe entenderse que las referencias en la presente descripción a los métodos de tratamiento (por ejemplo, métodos para tratar una enfermedad mediada por CFTR o un método para tratar la fibrosis quística) mediante el uso de uno o más compuestos de la descripción opcionalmente en combinación con uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales (por ejemplo, un compuesto elegido de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, opcionalmente en combinación con uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) también deben interpretarse como referencias a:

– uno o más compuestos de la descripción (por ejemplo, un compuesto elegido de los compuestos de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, opcionalmente en combinación con uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) para usar en métodos de tratamiento, por ejemplo, fibrosis quística, opcionalmente en combinación con uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales; y/o

– el uso de uno o más compuestos de la descripción (por ejemplo, un compuesto elegido de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, opcionalmente en combinación con

uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) en la fabricación de un medicamento para tratar, por ejemplo, la fibrosis quística.

También debe entenderse que las referencias en la presente descripción a los métodos de tratamiento (por ejemplo, métodos para tratar una enfermedad mediada por CFTR o un método para tratar la fibrosis quística) mediante el uso de una composición farmacéutica de la descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente que comprenden además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) también deben interpretarse como referencias a:

– una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente que comprende además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) para usar en métodos de tratamiento, por ejemplo, fibrosis quística; y/o

– el uso de una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente que comprende además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) en la fabricación de un medicamento para tratar, por ejemplo, la fibrosis quística.

Como se usa en la presente, el término “en combinación con”, cuando hace referencia a dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos adicionales, significa la administración de dos o más compuestos, agentes o ingredientes farmacéuticos activos al paciente antes, simultáneamente o subsecuente a la administración de cada uno.

Como se usa en la presente descripción, los términos “aproximadamente” y “alrededor de”, cuando se usan en relación con cantidades, volúmenes, tiempos de reacción, temperaturas de reacción, etc. significan un error aceptable para un valor particular según lo determine un experto en la técnica, que depende en parte de cómo se mide o determina el valor. En algunas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro de 1, 2, 3, o 4 desviaciones estándar. En determinadas modalidades, los términos “aproximadamente” y “alrededor de” significan dentro del 30 %, 25 %, 20 %, 15 %, 10 %, 9 %, 8 %, 7 %, 6 %, 5 %, 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 %, 0.1 % o 0.05 % de un valor o intervalo dado. Como se usa en la presente, el símbolo “~” que aparece inmediatamente antes de un valor numérico tiene el mismo significado que los términos “aproximadamente” y “alrededor de”.

El término “al menos uno” se refiere a uno o más.

Como se usa en la presente, el término “solvente” se refiere a cualquier líquido en el que el producto es al menos parcialmente soluble (solubilidad del producto >1 g/L).

Los ejemplos no limitativos de solventes adecuados que pueden usarse en esta descripción incluyen, por ejemplo, agua (H_2O), metanol (MeOH), cloruro de metileno o diclorometano (DCM; CH_2Cl_2), acetonitrilo (MeCN; CH_3CN), *N,N*-dimetilformamida (DMF), dimetilsulfóxido (DMSO), acetato de metilo (MeOAc), acetato de etilo (EtOAc), acetato de isopropilo (IPAc), acetato de *terc*-butilo (*t*-BuOAc), alcohol isopropílico (IPA), tetrahidrofurano (THF), 2-metiltetrahidrofurano (2-MeTHF), metiletilcetona (MEK), *terc*-butanol, éter dietílico (Et_2O), éter metil *terc*-butílico (MTBE), 1,4-dioxano, y *N*-metilpirrolidona (NMP).

Como se usa en la presente, el término “condiciones ambientales” significa temperatura ambiente, condición de aire libre y condición de humedad no controlada. Como se usa en la presente, el término “temperatura ambiente” o “temperatura ambiental” significa 15 ^oC a 30 ^oC.

Como se usa en la presente, “mutaciones” puede referirse a mutaciones en el gen CFTR o la proteína CFTR. Una “mutación del gen CFTR” se refiere a una mutación en el gen CFTR, y una “mutación de la proteína CFTR” se refiere a una mutación en la proteína CFTR. En general, un defecto genético o mutación, o un cambio en los nucleótidos en un gen, da como resultado una mutación en la proteína CFTR traducida de ese gen, o un(os) cambio(s) de marco.

Como se usa en la presente, las “mutaciones de función mínima (MF)” se refieren a mutaciones del gen CFTR asociadas a una función mínima del CFTR (un funcionamiento escaso o nulo de la proteína CFTR) e incluyen, por ejemplo, mutaciones asociadas a defectos graves en la capacidad del canal CFTR de abrirse y cerrarse, conocidos como mecanismo de activación del canal

defectuoso o “mutaciones del mecanismo de activación”; mutaciones asociadas a defectos graves en el procesamiento celular del CFTR y su suministro a la superficie celular, mutaciones asociadas a una ausencia (o síntesis mínima) del CFTR; y mutaciones asociadas a defectos graves en la conductancia del canal.

Como se usa en la presente, el término “F508del” se refiere a una proteína CFTR mutante que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508, o a un gen CFTR mutante que codifica una proteína CFTR que carece del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

La descripción también proporciona procesos para preparar sales de los compuestos de la descripción. Una sal de un compuesto de esta descripción se forma entre un ácido y un grupo básico del compuesto, como un grupo funcional amino, o una base y un grupo ácido del compuesto, como un grupo funcional carboxilo. En algunas modalidades, la sal es una sal farmacéuticamente aceptable.

El término “farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente, se refiere a un componente que, dentro del alcance del buen juicio médico, es adecuado para usar en contacto con los tejidos de humanos y otros mamíferos sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica, y similares, y es proporcional con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” significa cualquier sal no tóxica que, tras la administración a un receptor, es capaz de proporcionar, ya sea directa o indirectamente, un compuesto de esta descripción. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta descripción incluyen aquellas derivadas de bases y ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados. Un “contraión farmacéuticamente aceptable” es una porción iónica de una sal que no es tóxica cuando se libera de la sal tras la administración a un receptor. El experto en la técnica observará que, cuando se describe una cantidad de “un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de este”, la cantidad de la forma de sal farmacéuticamente aceptable del compuesto es la cantidad equivalente a la concentración de la base libre del compuesto.

Una forma de “base libre” de un compuesto no contiene una sal unida iónicamente. Cabe señalar que las cantidades descritas de los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de estos en la presente descripción se basan en su forma de base libre. Por ejemplo, “10 mg de al menos un compuesto elegido del Compuesto I y sales farmacéuticamente aceptables de este” incluye 10 mg del Compuesto I y una concentración de una sal farmacéuticamente aceptable del Compuesto I equivalente a 10 mg del Compuesto I.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas son, por ejemplo, aquellas descritas en S. M. Berge, y otros. *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, *66*, 1-19. Por ejemplo, la Tabla 1 en dicho artículo proporciona las siguientes sales farmacéuticamente aceptables:

Tabla 1:

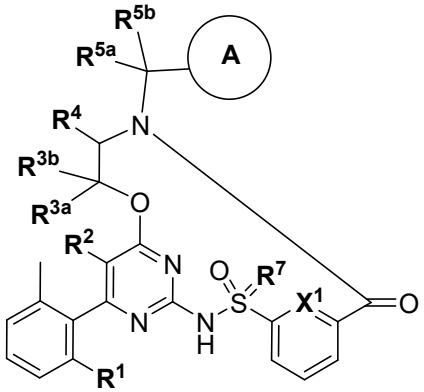
Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartrato	Malato	Etilendiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina
Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camsilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Metilbromuro	Calcio
Cloruro	Metilnitrato	Litio
Citrato	Metilsulfato	Magnesio
Diclorhidrato	Mucato	Potasio
Edetato	Napsilato	Sodio
Edisilato	Nitrato	Zinc
Estolato	Pamoato (embonato)	Trietyoduro
Esilato	Pantotenato	
Fumarato	Fosfato/Difosfato	
Gluceptato	Poligalacturonato	
Gluconato	Salicilato	
Glutamato	Estearato	
Glicolilarsanilato	Subacetato	
Hexilresorcinato	Succinato	
Hidrabamina	Sulfato	
Bromhidrato	Tanato	
Clorhidrato	Tartrato	
Hidroxinaftoato	Teociato	

Los ejemplos no limitativos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen: sales formadas con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido perclórico; sales formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico, o ácido malónico; y sales formadas mediante el uso de otros métodos usados en la técnica, tales como intercambio iónico. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato,

pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato y valerato. Las sales farmacéuticamente aceptables derivadas de bases adecuadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1-4})_4$. Esta descripción también contempla la cuaternización de cualquier grupo que contiene nitrógeno básico de los compuestos descritos en la presente descripción. Los ejemplos no limitantes adecuados de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen sodio, litio, potasio, calcio y magnesio. Otros ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen amonio, amonio cuaternario y cationes de amina, formados mediante el uso de contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo. Otros ejemplos, no limitativos adecuados, de sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de besilato y glucosamina.

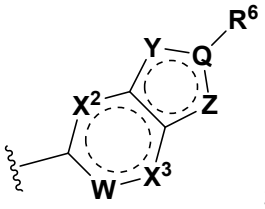
Compuestos moduladores del CFTR

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos de Fórmula I:



Fórmula I

tautómeros de este, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo A es  ;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CH-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N- y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);

- alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
- heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
- silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

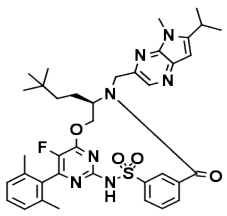
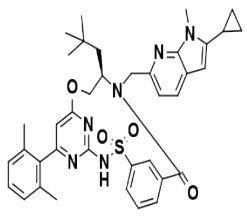
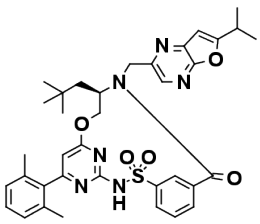
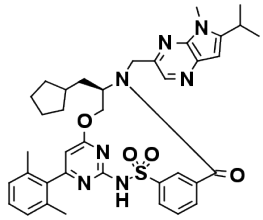
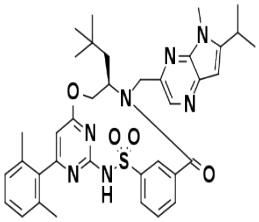
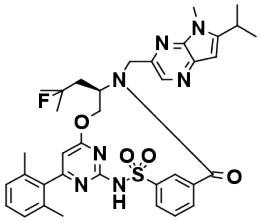
R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

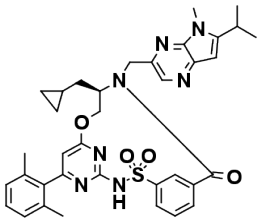
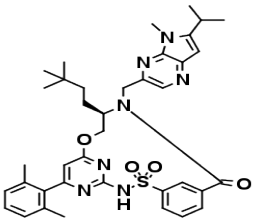
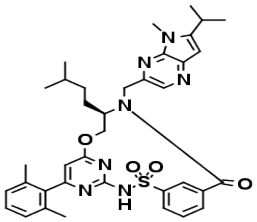
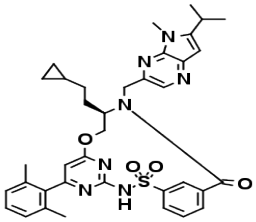
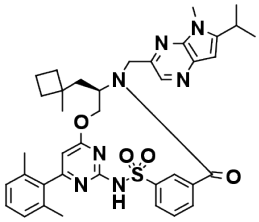
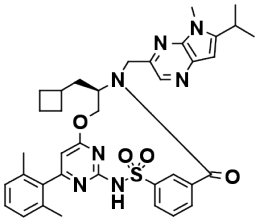
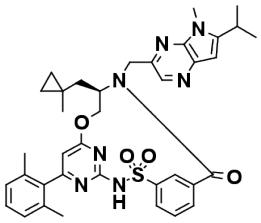
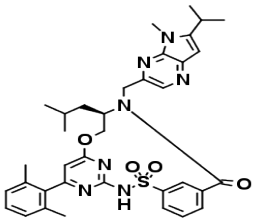
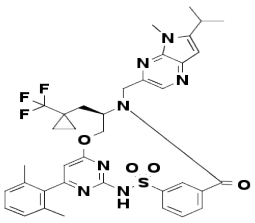
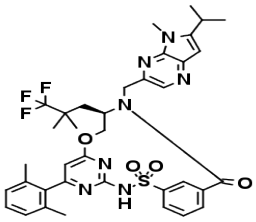
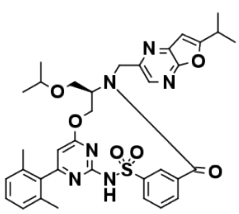
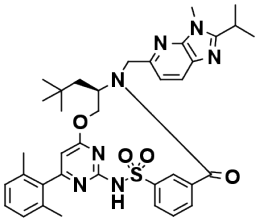
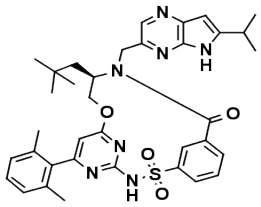
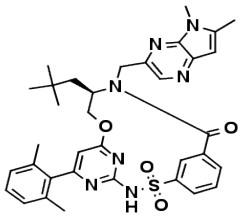
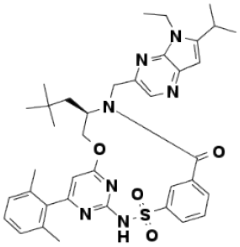
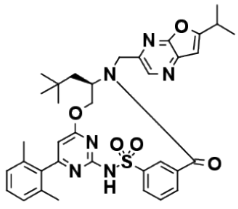
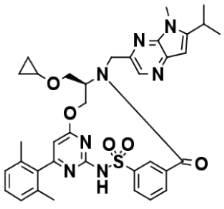
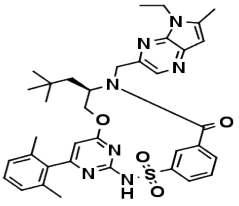
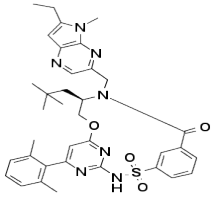
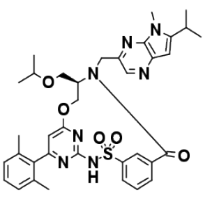
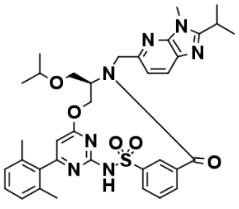
R^6 se selecciona de halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno); y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

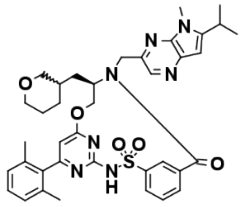
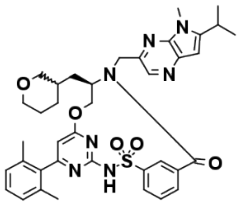
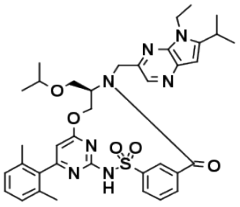
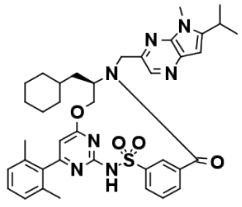
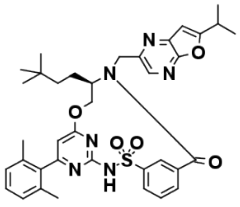
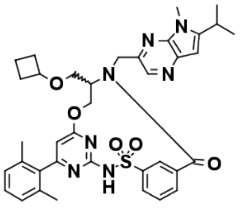
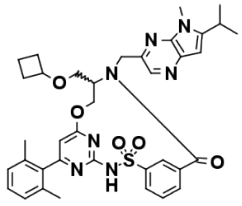
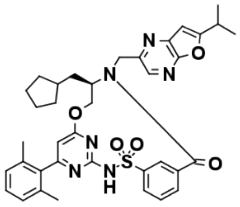
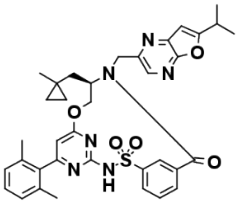
R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

con la condición de que el compuesto de Fórmula I no se seleccione de:

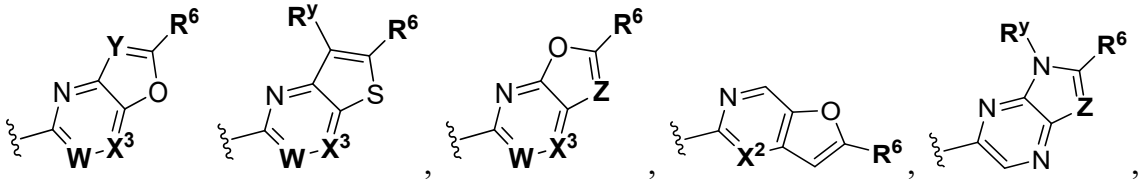
P1 	P2 	P3 
P4 	P5 	P6 

 P7	 P8	 P9
 P10	 P11	 P12
 P13	 P14	 P15
 P16	 P17	 P18
 P19	 P20	 P21
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27

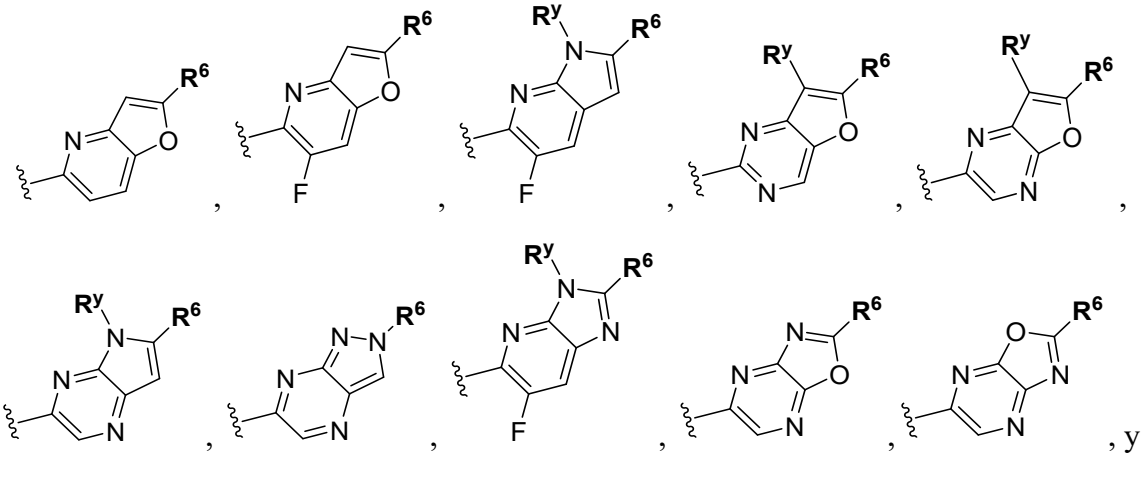
P28 	P29 	P30 
P31 	P32 	P33 
P34 	P35 	P36 

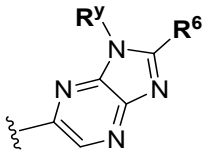
y tautómeros, derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

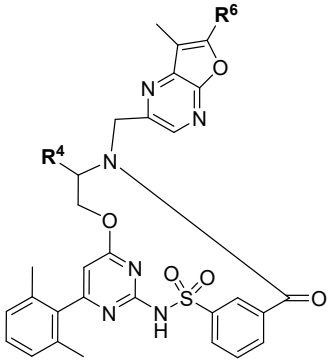
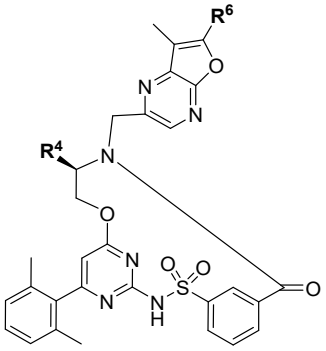
En algunas modalidades, el Anillo A en los compuestos de Fórmula I se selecciona de:

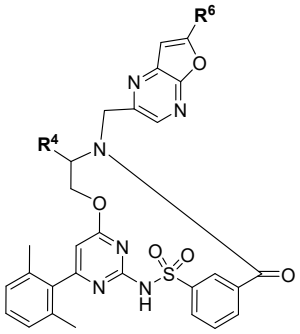
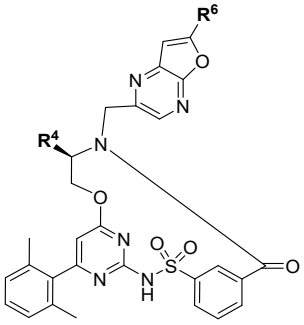


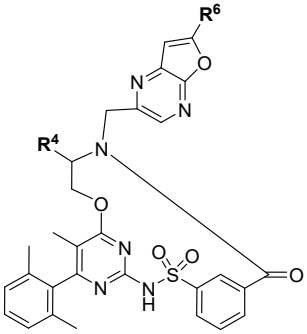
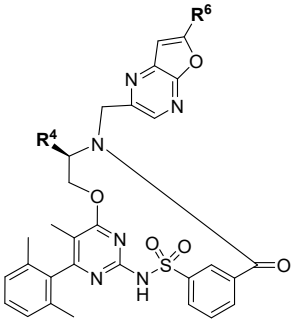
y en donde R^6, W, X^2, X^3, Y, R^y, y Z, son como se definen anteriormente. En algunas modalidades, el Anillo A en los compuestos de Fórmula I se selecciona de:



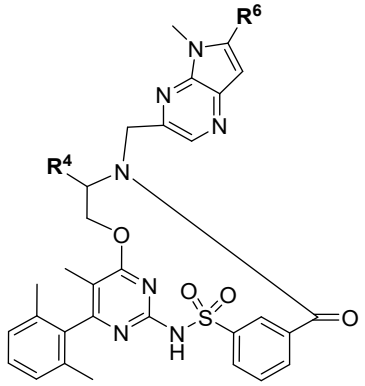
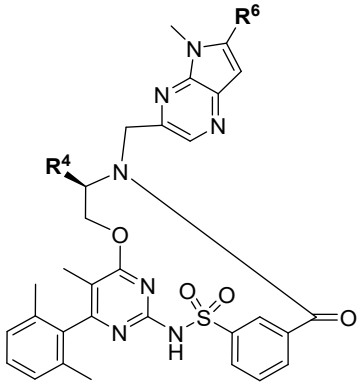

, en donde R^y y R^6 son como se definieron anteriormente.

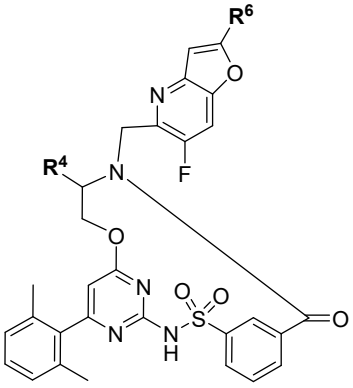
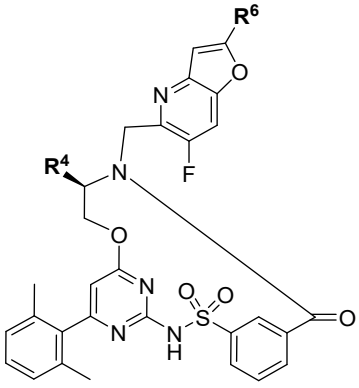
En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos de Fórmula Ia:  o Fórmula Ia(i):  y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

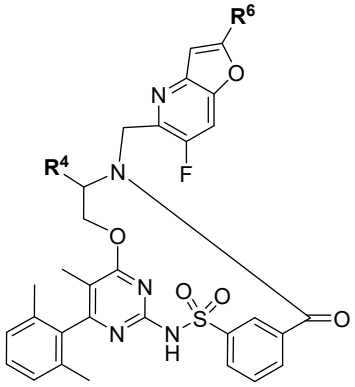
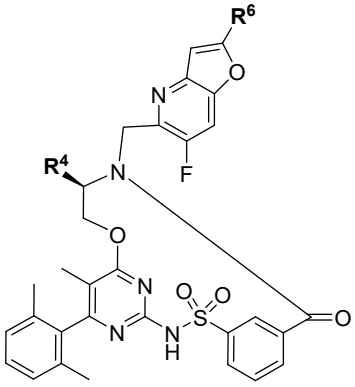
En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos de Fórmula Ib:  y Fórmula Ib(i):  y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos de Fórmula Ic:  y Fórmula Ic(i):  y tautómeros de estos,

derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de los compuestos de Fórmula Id:  y Fórmula Id(i):  y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

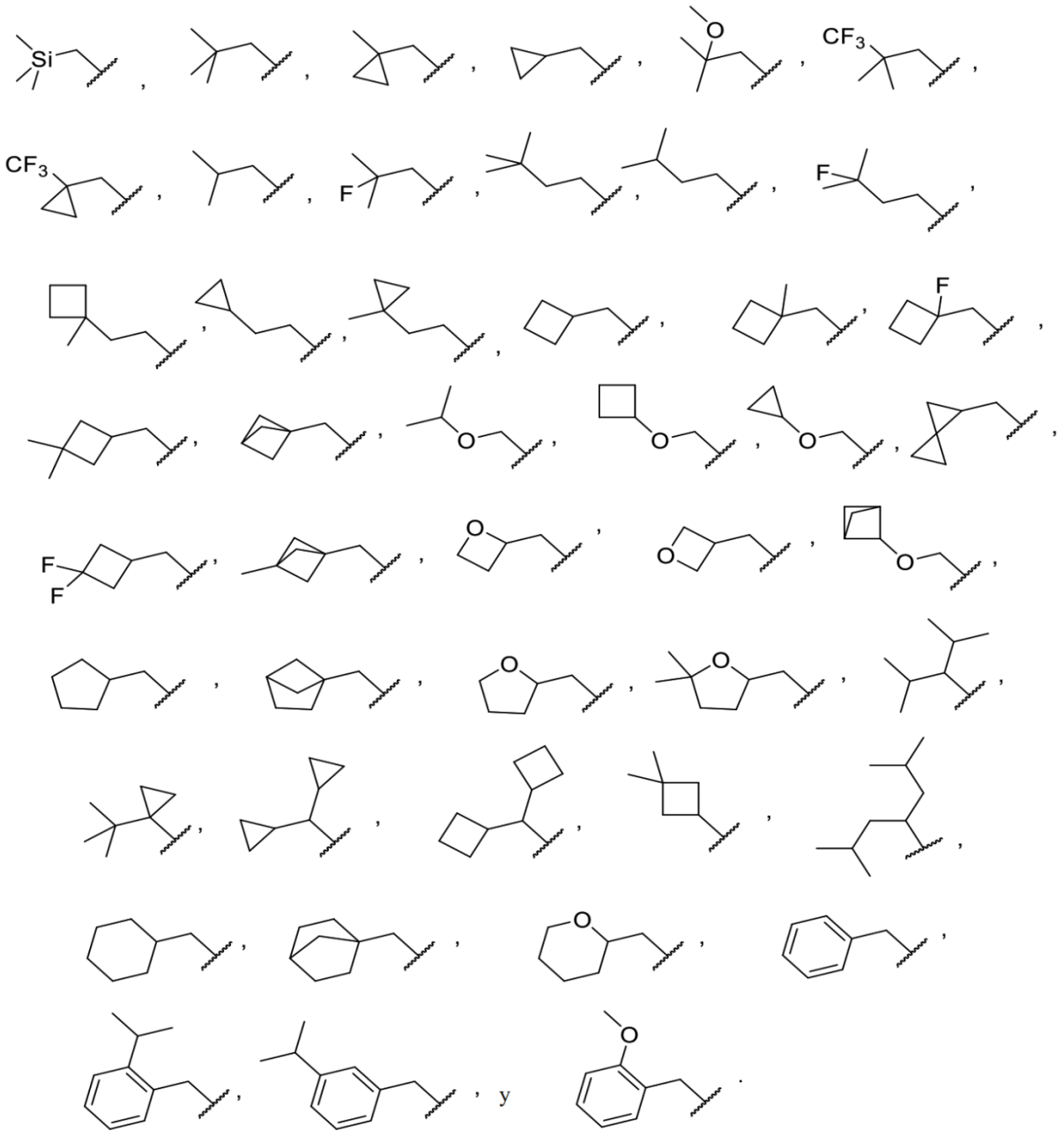
En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos de Fórmula Ie:  y Fórmula Ie(i):  y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I se seleccionan de compuestos de Fórmula If:  y Fórmula If(i): 

y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, R^4 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo y alcoxi C_1-C_4. En algunas modalidades, R^4 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_5 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo y alquilo C_1-C_4). En algunas modalidades, R^4 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno y haloalquilo). En algunas modalidades, R^4 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo y alquilo C_1-C_4).

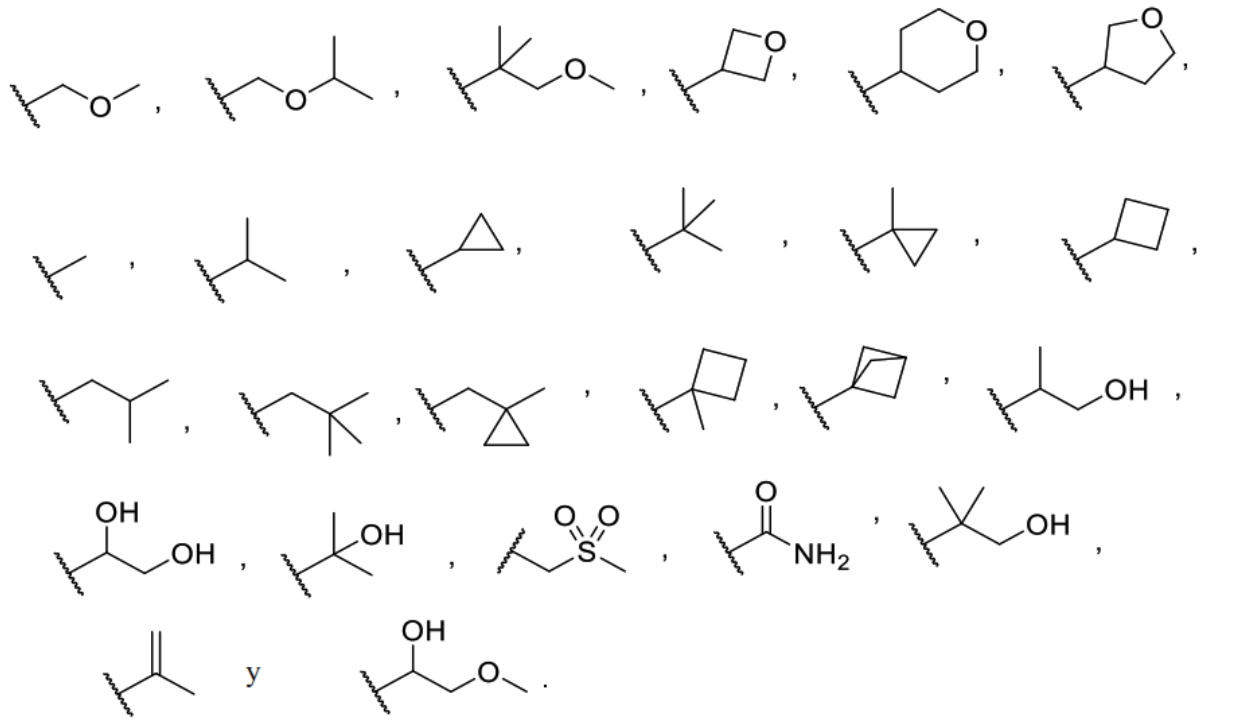
En algunas modalidades, R^4 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de



En algunas modalidades de Fórmula I, R^y se selecciona de bromuro, cloruro, hidrógeno, ciano, NH_2, butilo, ciclopropilo, CH_3, y CF_3. En algunas modalidades, R^y en compuestos de Fórmula I, se selecciona de grupos hidrógeno, cloruro, amino, metilo, y butilo.

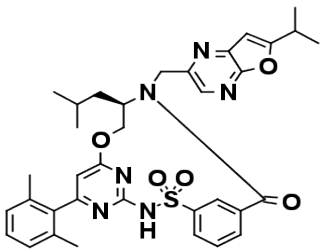
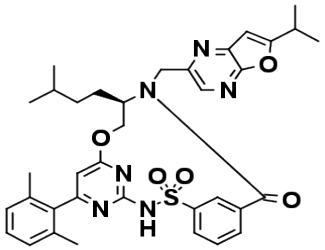
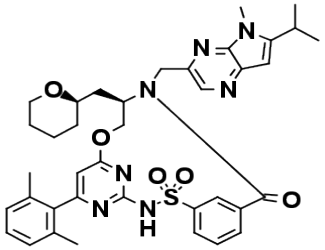
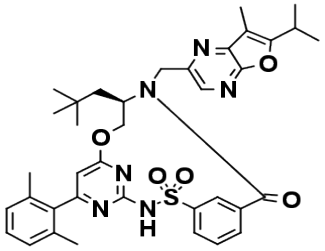
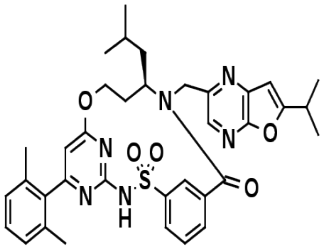
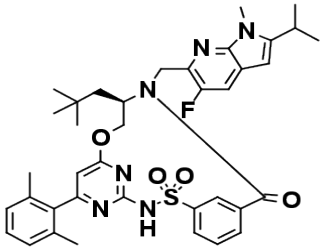
En algunas modalidades, R^6 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4, haloalquilo y halógeno). En algunas modalidades, R^6 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic,

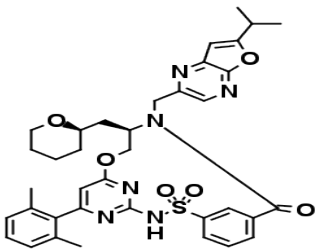
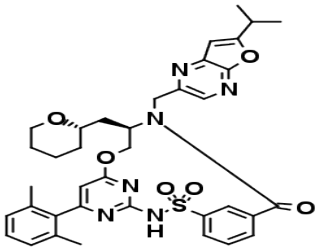
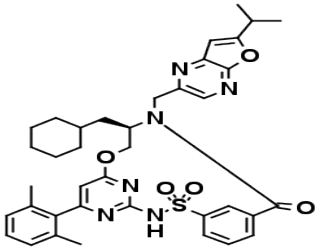
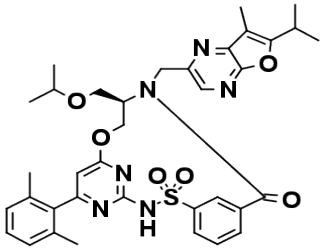
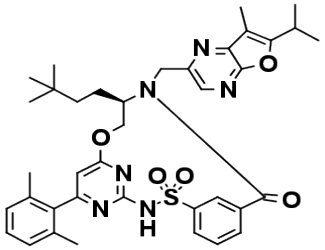
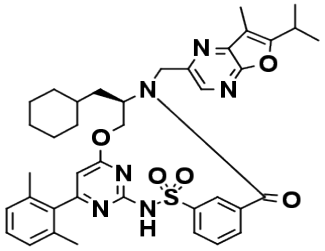
Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_4, halógeno, -OH, oxo, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$). En algunas modalidades, R^6 en los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, y If(i), se selecciona de:

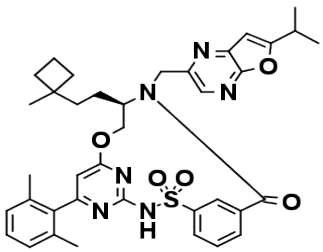
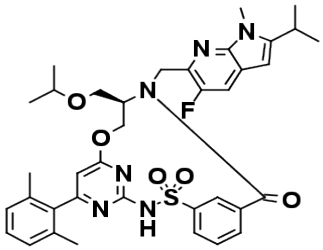
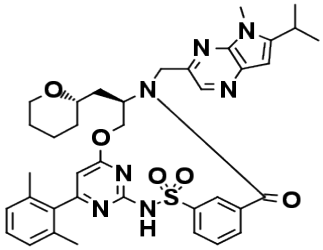
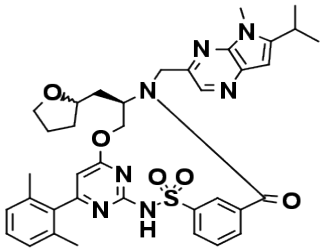
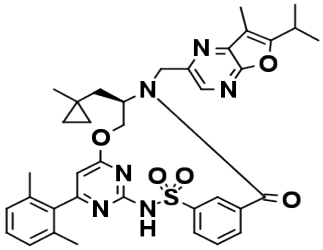
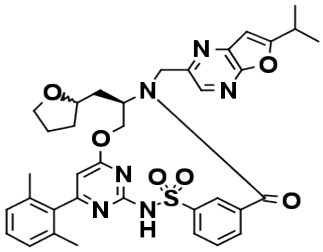


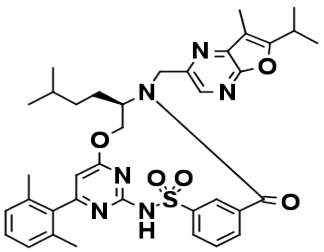
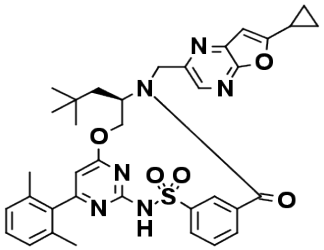
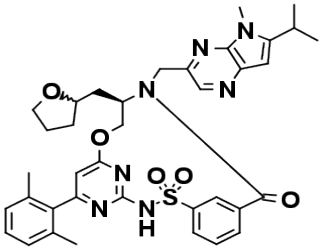
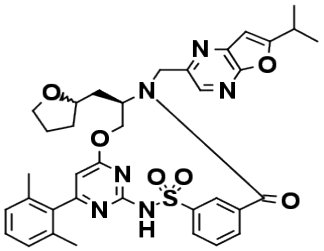
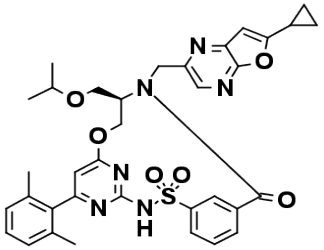
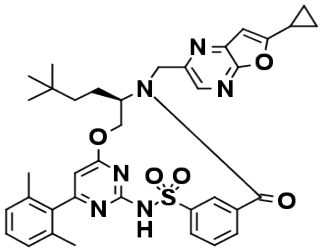
.

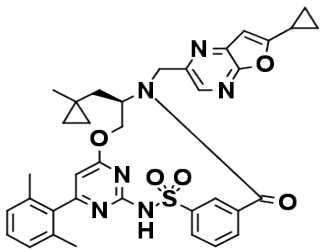
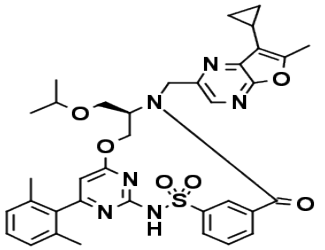
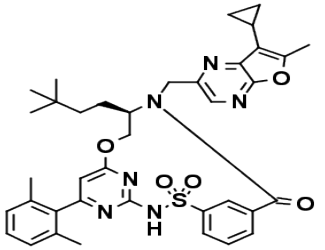
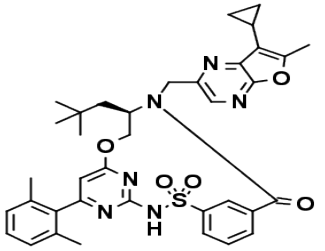
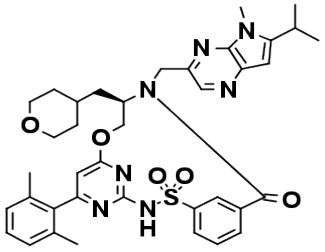
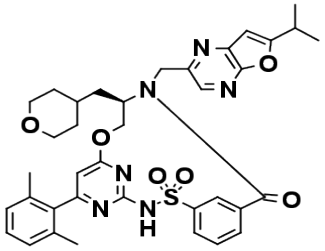
En algunas modalidades de Fórmula I, los compuestos se eligen de los Compuestos I-1 a I-265 y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

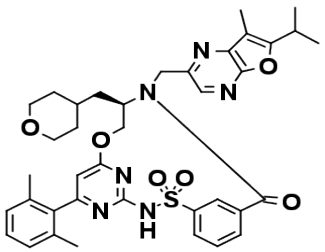
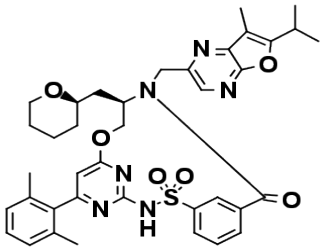
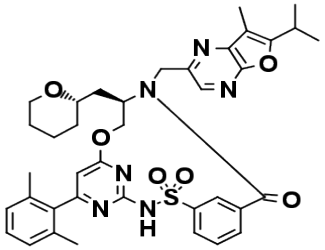
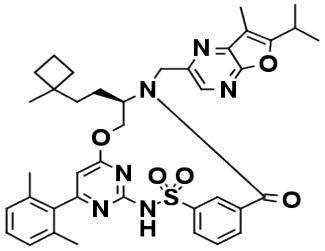
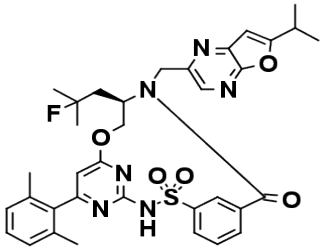
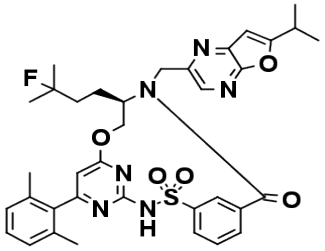
Número de Compuesto	Estructura
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	
I-5	
I-6	

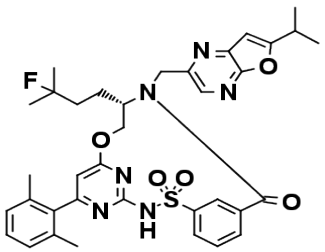
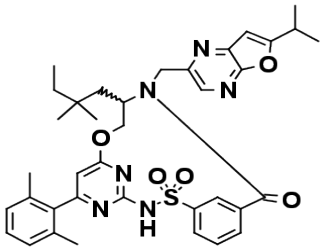
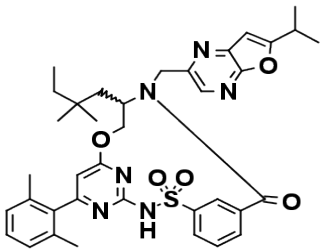
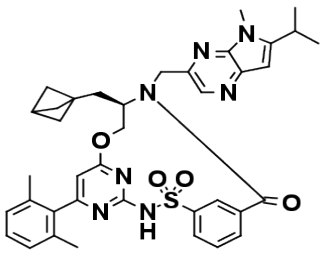
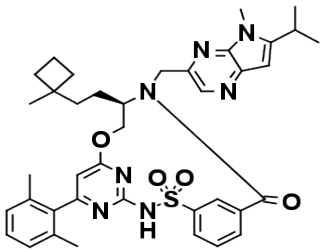
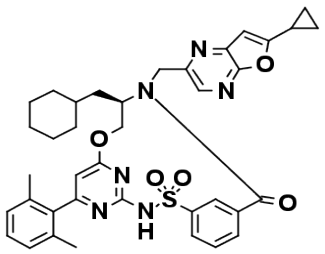
Número de Compuesto	Estructura
I-7	
I-8	
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

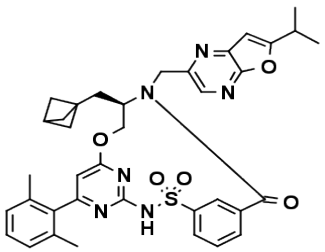
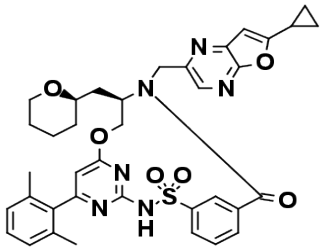
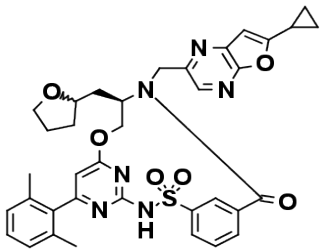
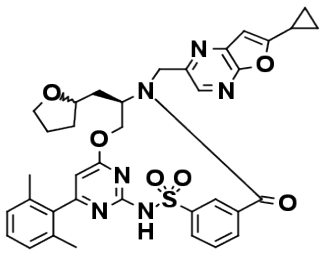
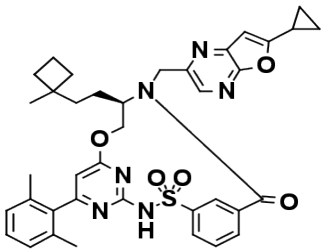
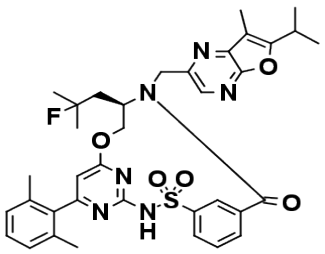
Número de Compuesto	Estructura
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	
I-17	
I-18	

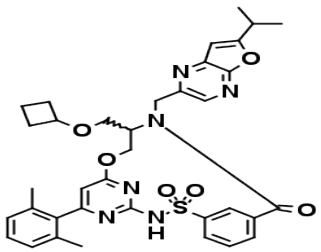
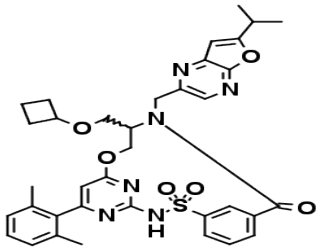
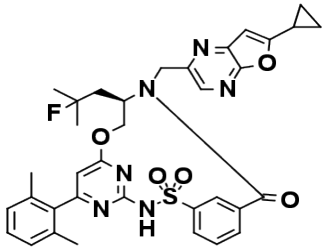
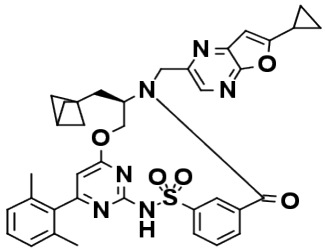
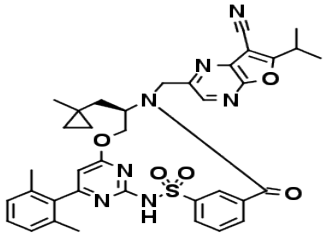
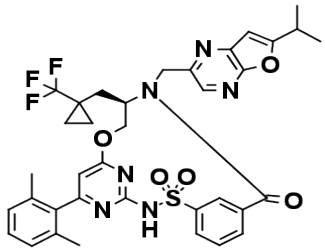
Número de Compuesto	Estructura
I-19	
I-20	
I-21	
I-22	
I-23	
I-24	

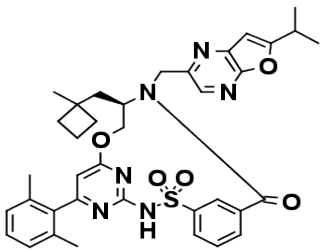
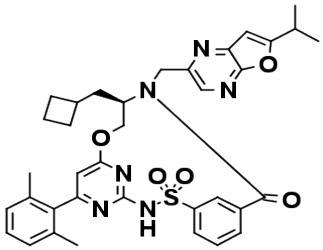
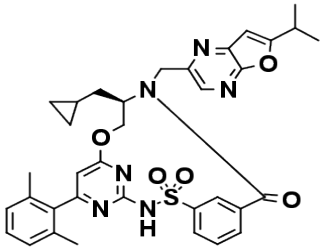
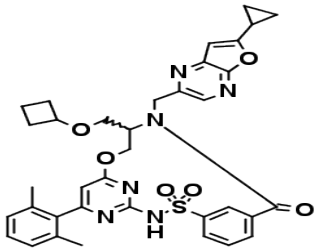
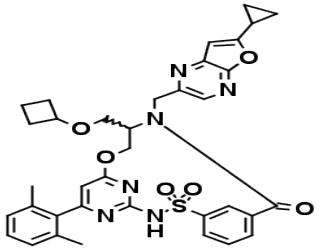
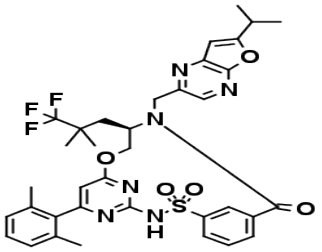
Número de Compuesto	Estructura
I-25	
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	
I-30	

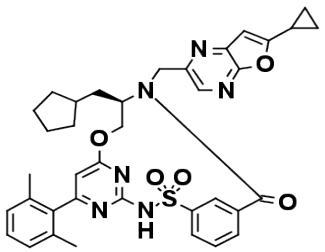
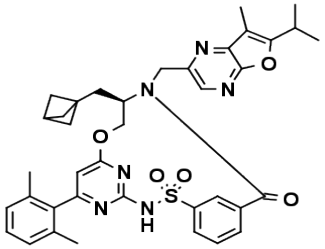
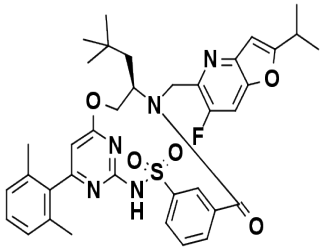
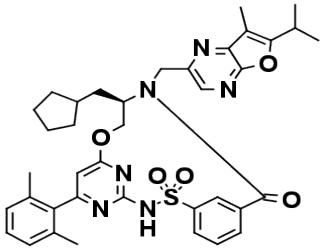
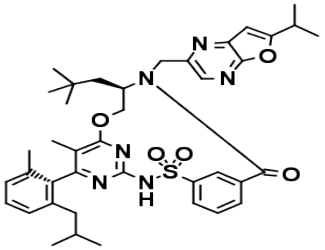
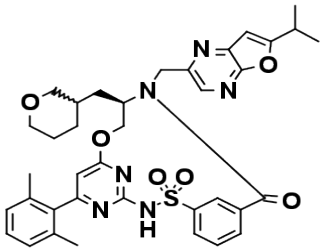
Número de Compuesto	Estructura
I-31	
I-32	
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

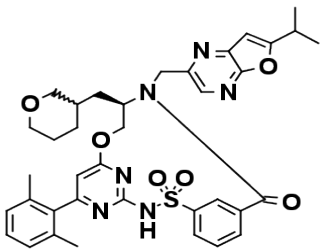
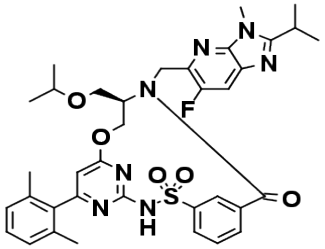
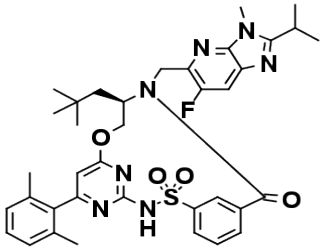
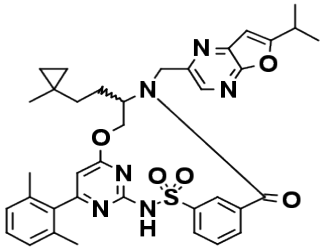
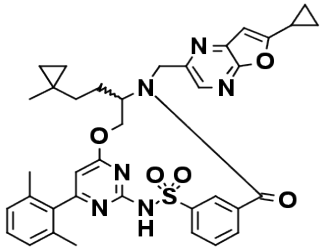
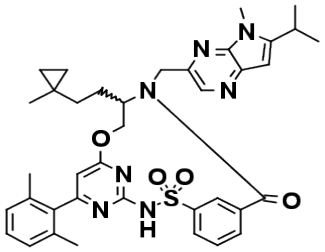
Número de Compuesto	Estructura
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	
I-41	
I-42	

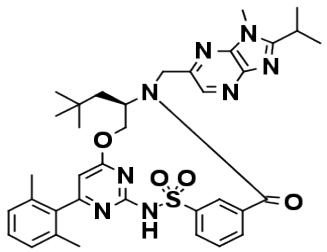
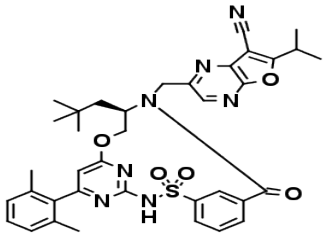
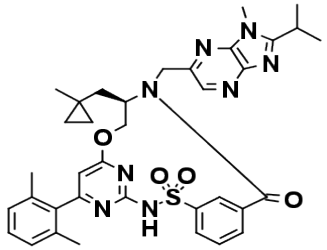
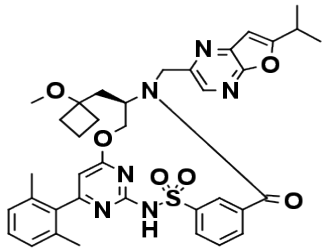
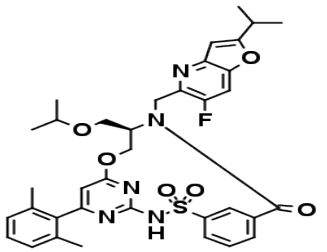
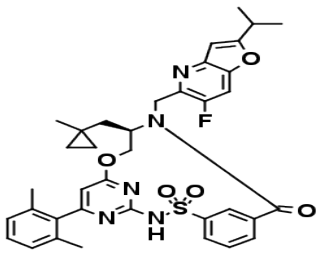
Número de Compuesto	Estructura
I-43	
I-44	
I-45	
I-46	
I-47	
I-48	

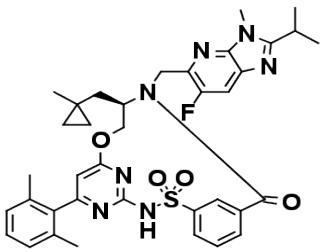
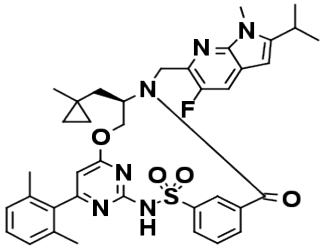
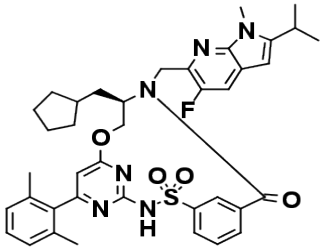
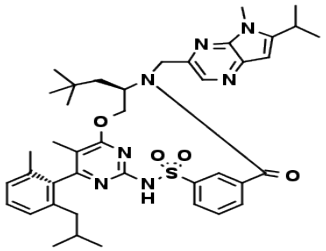
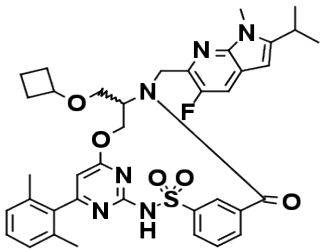
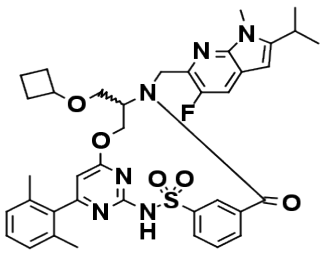
Número de Compuesto	Estructura
I-49	
I-50	
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	

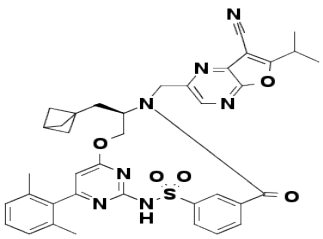
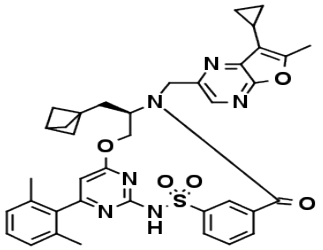
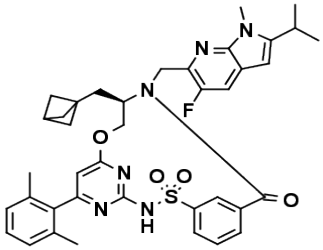
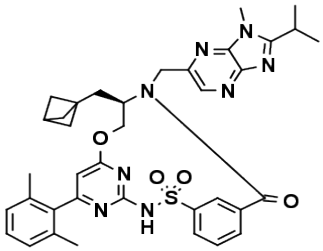
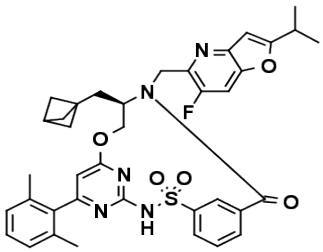
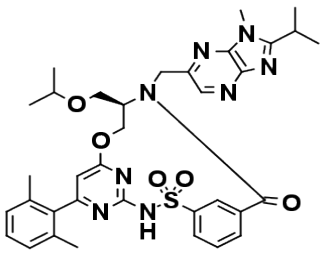
Número de Compuesto	Estructura
I-55	
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	

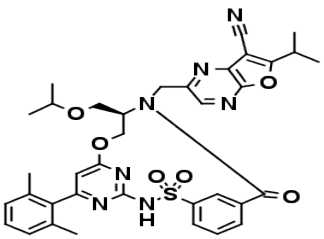
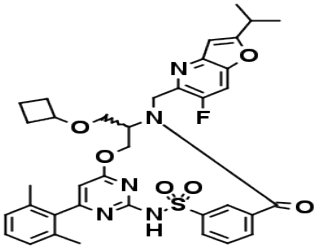
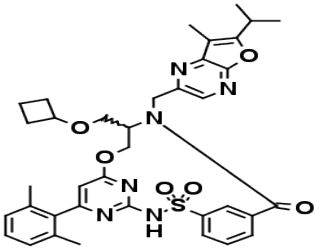
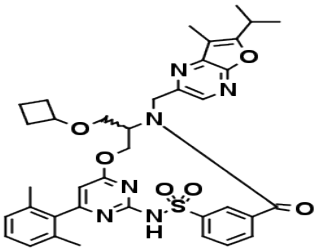
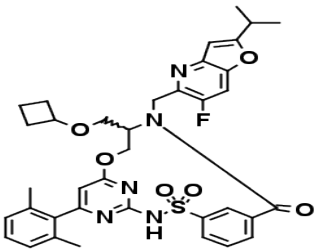
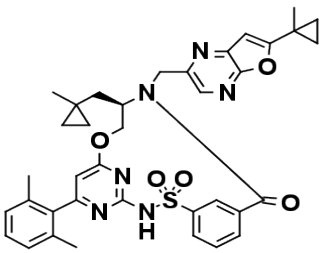
Número de Compuesto	Estructura
I-61	
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

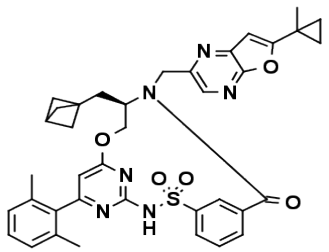
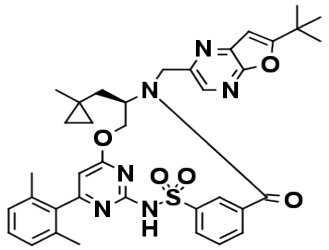
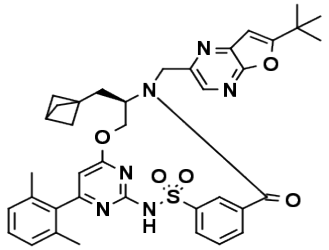
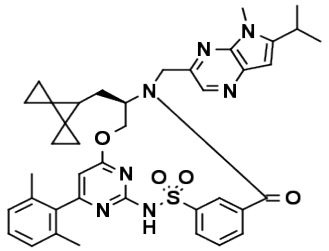
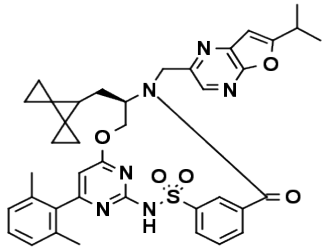
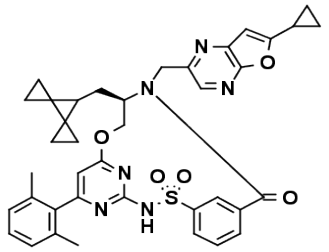
Número de Compuesto	Estructura
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	
I-71	
I-72	

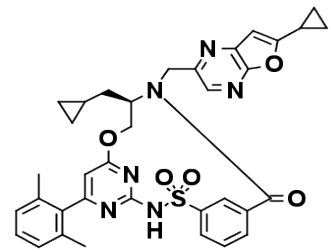
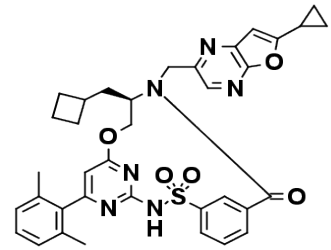
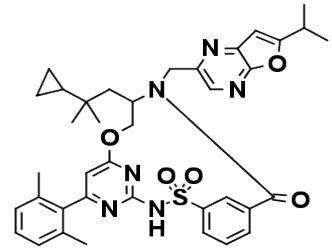
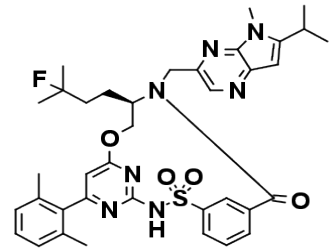
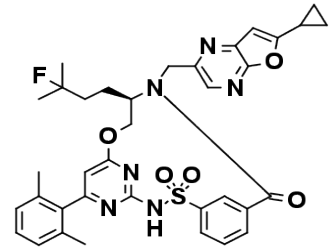
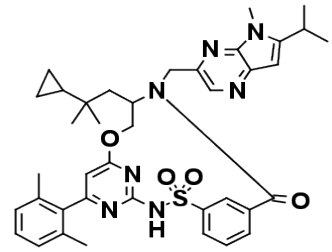
Número de Compuesto	Estructura
I-73	
I-74	
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	

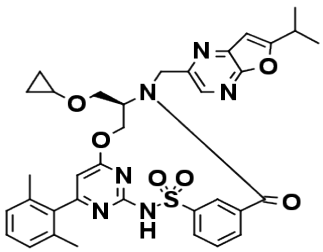
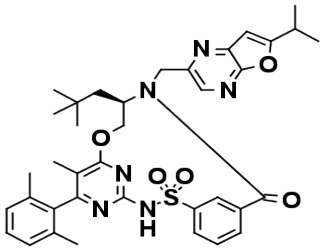
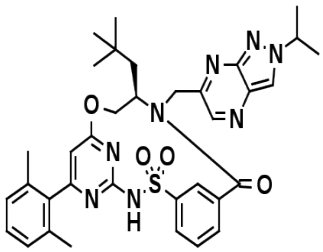
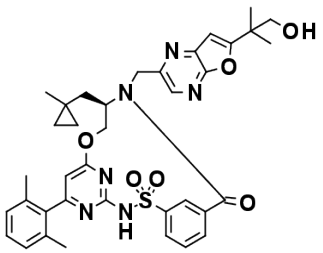
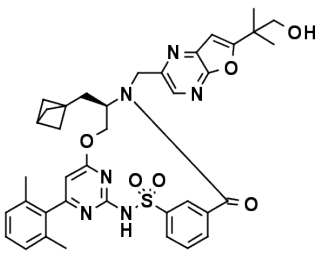
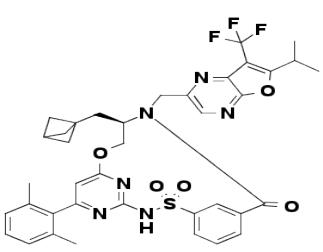
Número de Compuesto	Estructura
I-79	
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

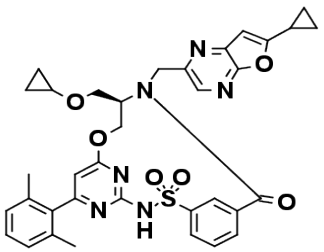
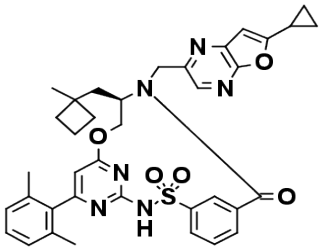
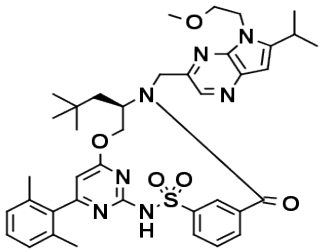
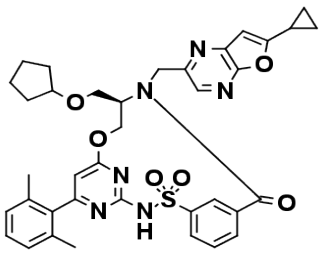
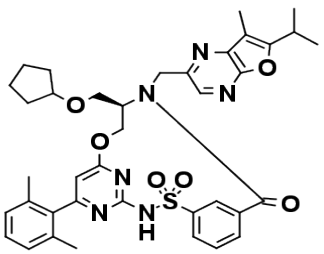
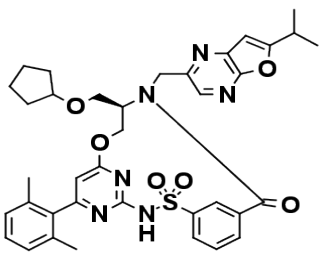
Número de Compuesto	Estructura
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

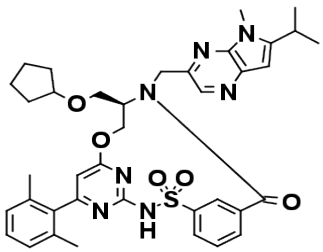
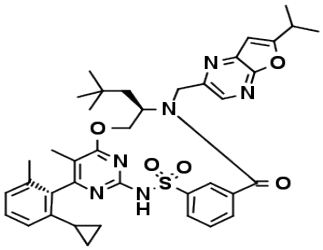
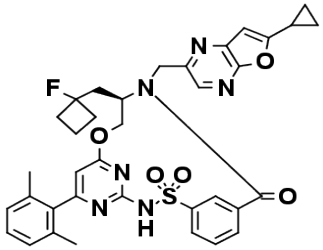
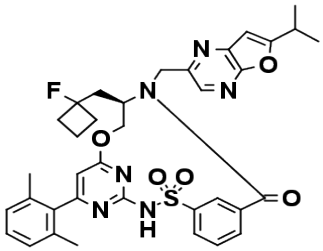
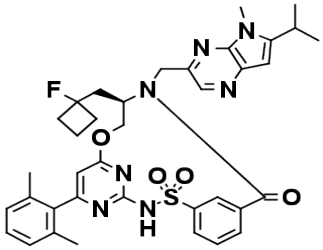
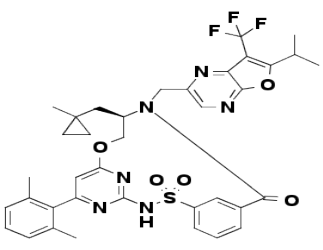
Número de Compuesto	Estructura
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

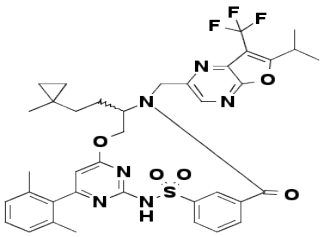
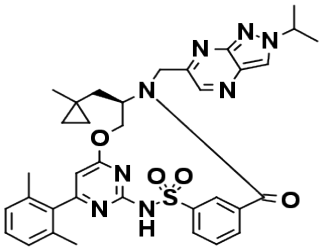
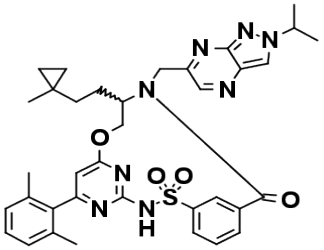
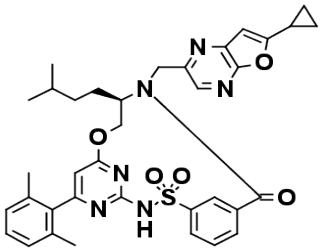
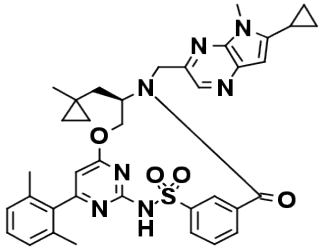
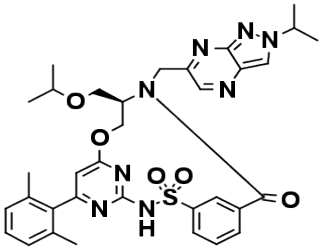
Número de Compuesto	Estructura
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

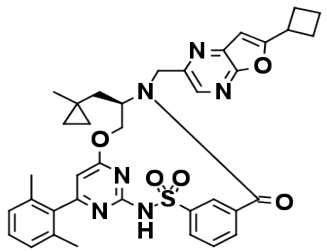
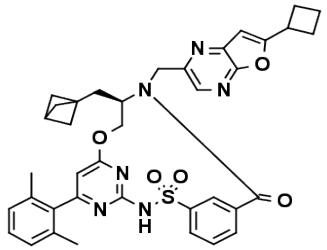
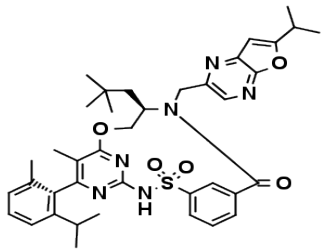
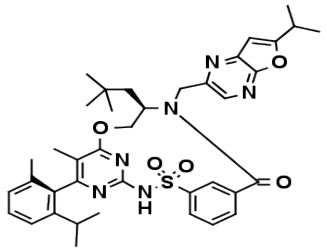
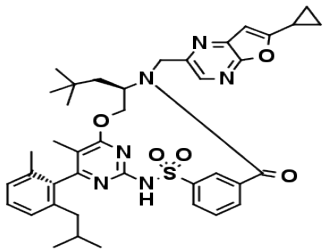
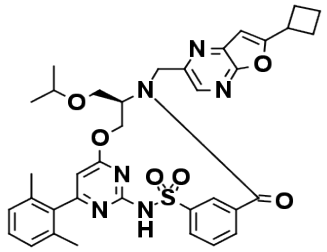
Número de Compuesto	Estructura
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

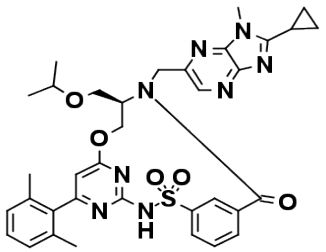
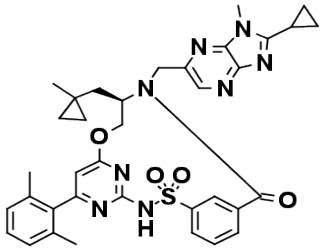
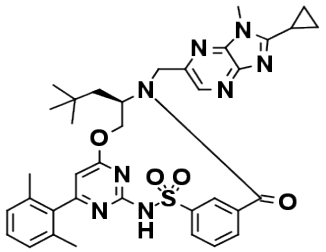
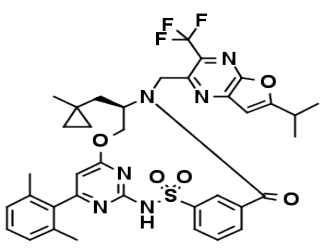
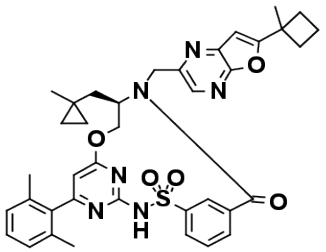
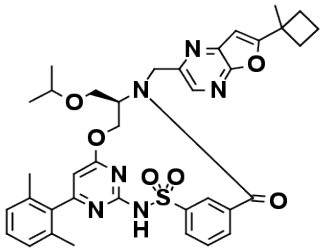
Número de Compuesto	Estructura
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

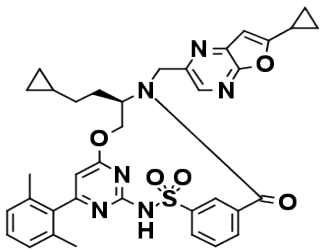
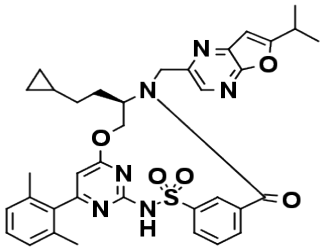
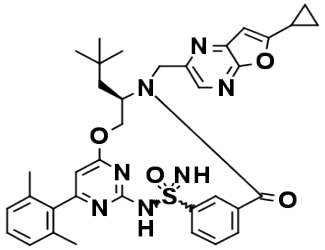
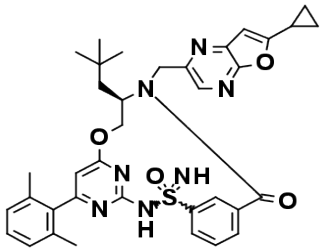
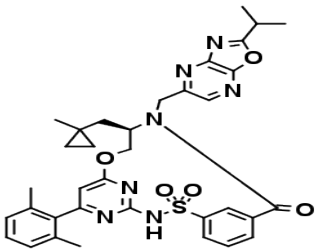
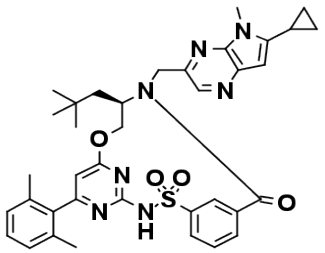
Número de Compuesto	Estructura
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

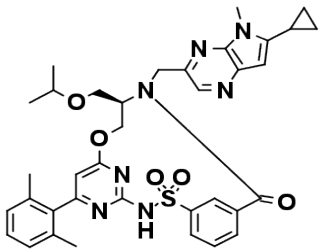
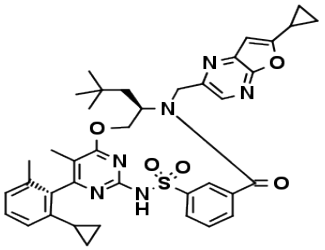
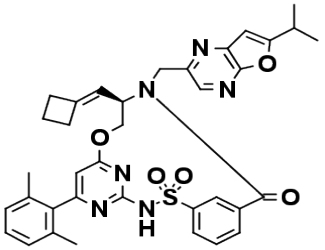
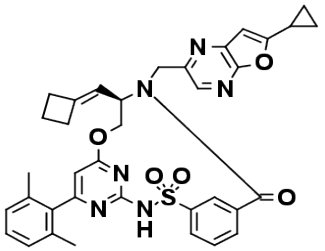
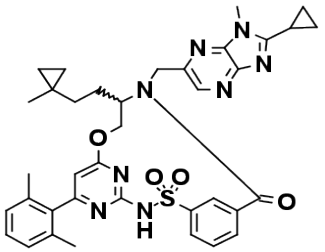
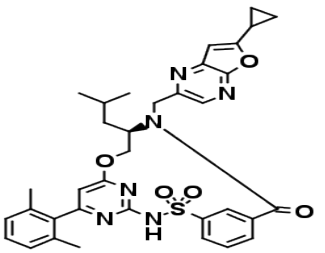
Número de Compuesto	Estructura
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	
I-126	

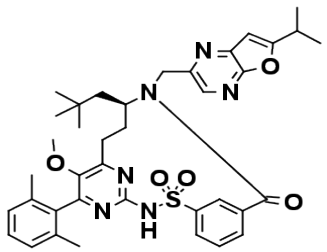
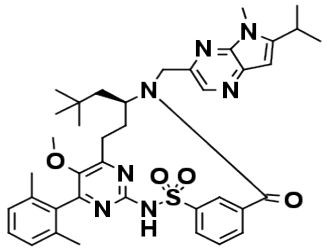
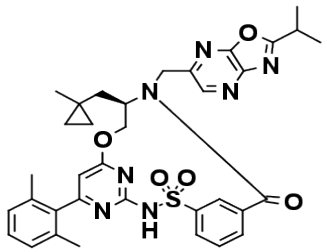
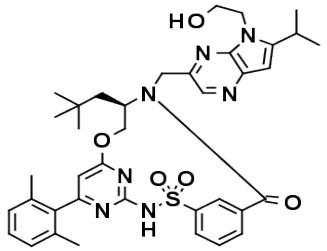
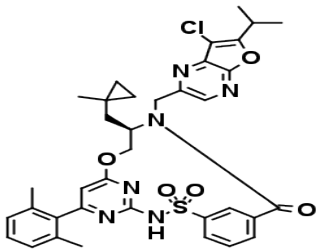
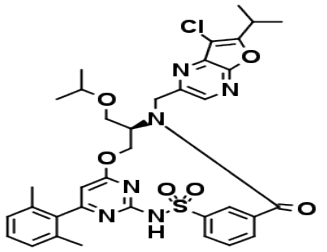
Número de Compuesto	Estructura
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	
I-131	
I-132	

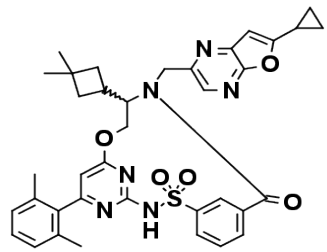
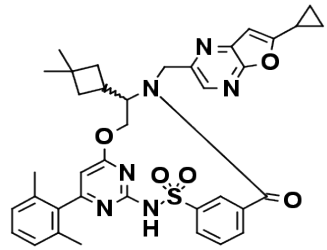
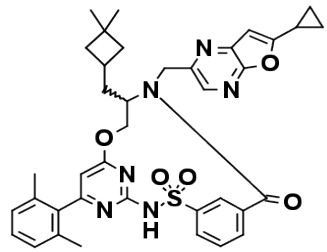
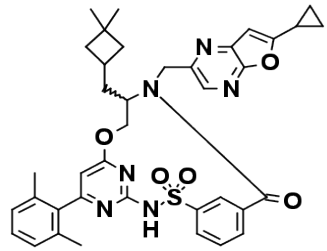
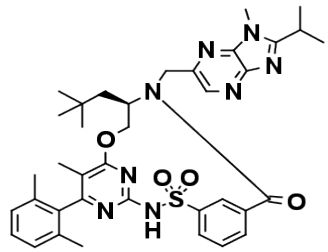
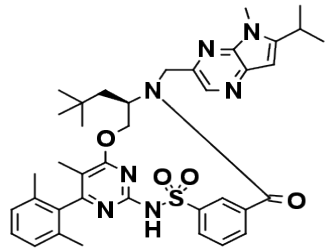
Número de Compuesto	Estructura
I-133	
I-134	
I-135	
I-136	
I-137	
I-138	

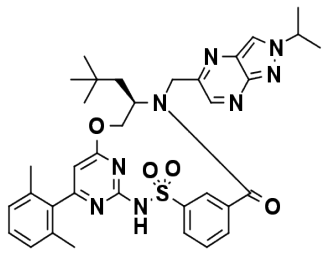
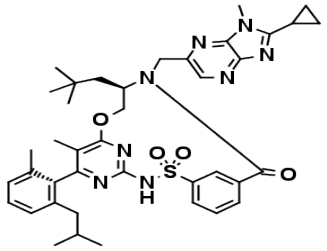
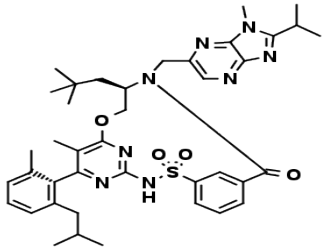
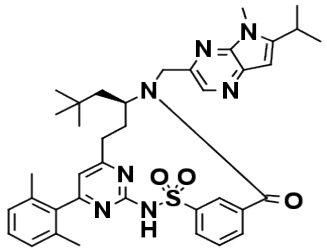
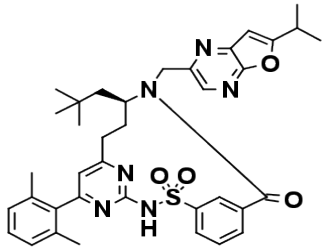
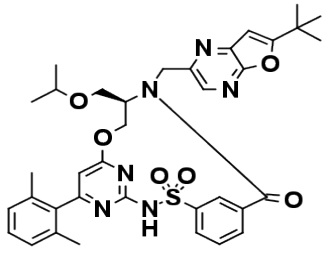
Número de Compuesto	Estructura
I-139	
I-140	
I-141	
I-142	
I-143	
I-144	

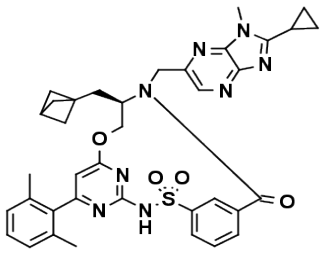
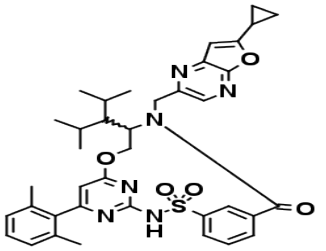
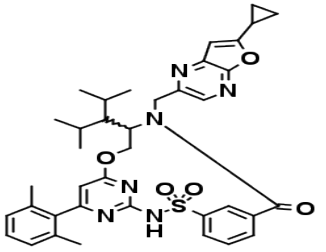
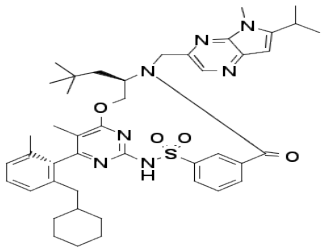
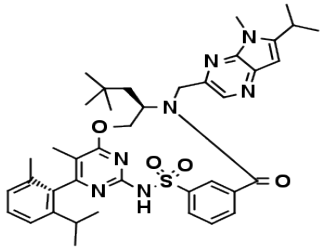
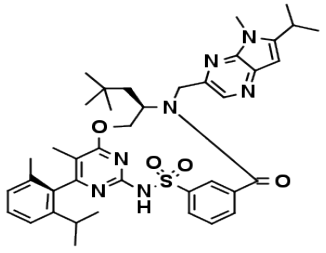
Número de Compuesto	Estructura
I-145	
I-146	
I-147	
I-148	
I-149	
I-150	

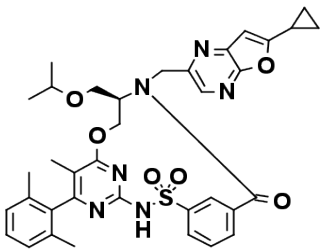
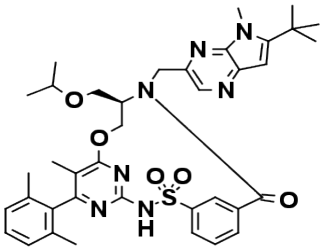
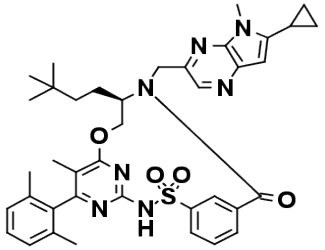
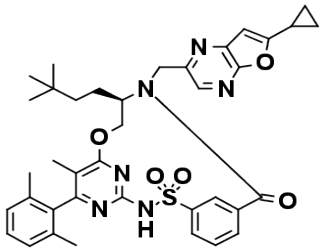
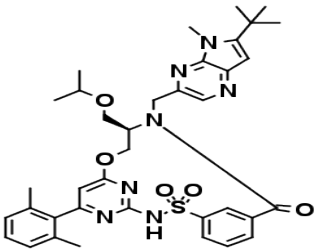
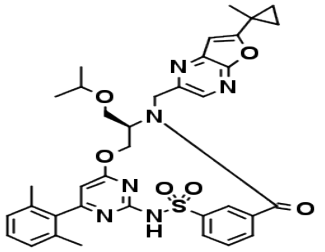
Número de Compuesto	Estructura
I-151	
I-152	
I-153	
I-154	
I-155	
I-156	

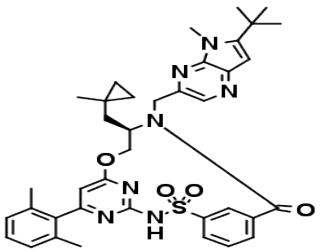
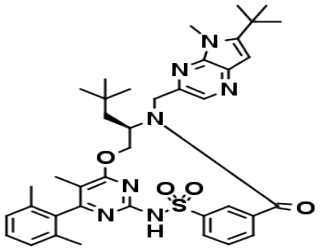
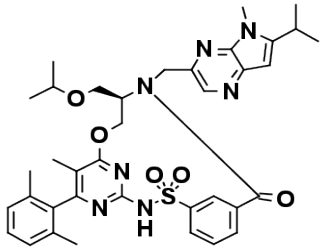
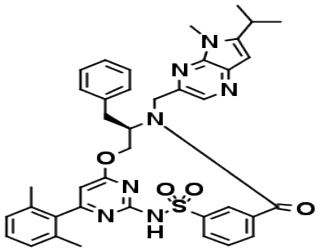
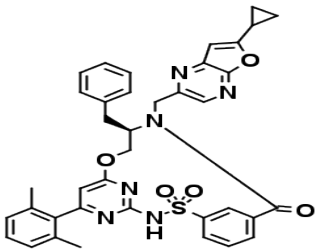
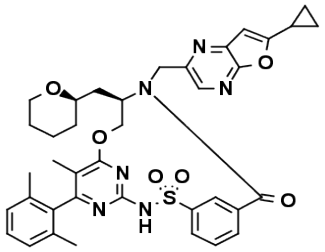
Número de Compuesto	Estructura
I-157	
I-158	
I-159	
I-160	
I-161	
I-162	

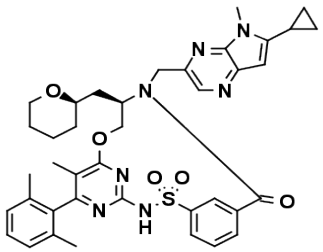
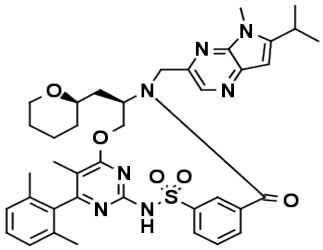
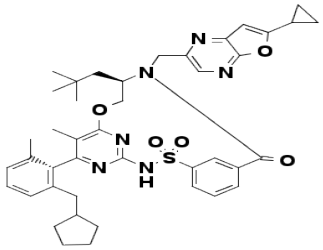
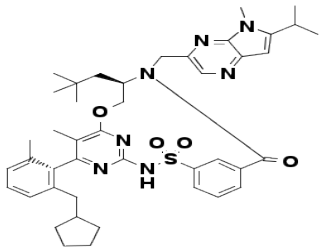
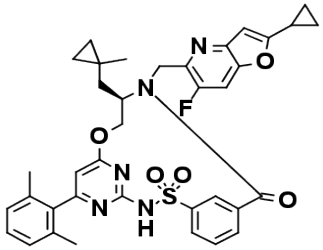
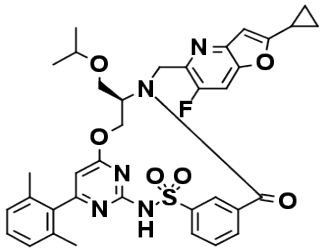
Número de Compuesto	Estructura
I-163	
I-164	
I-165	
I-166	
I-167	
I-168	

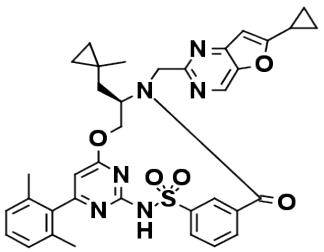
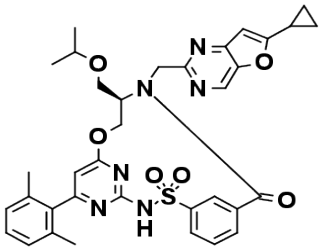
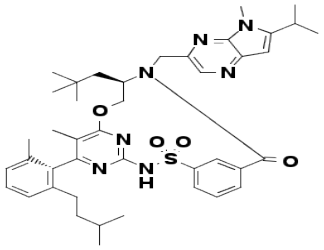
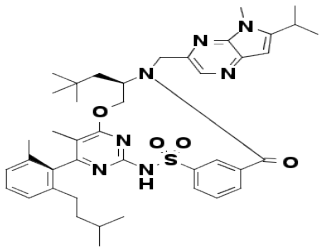
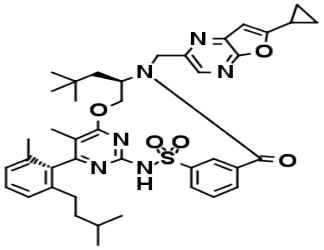
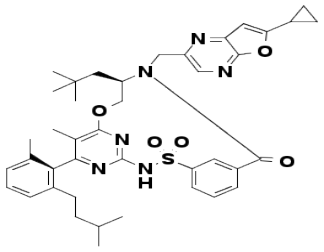
Número de Compuesto	Estructura
I-169	
I-170	
I-171	
I-172	
I-173	
I-174	

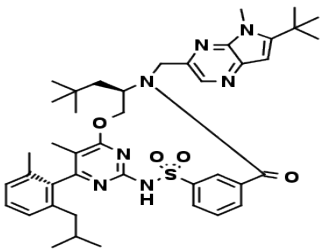
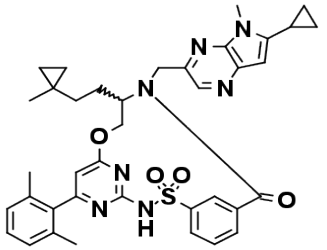
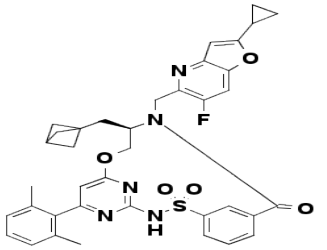
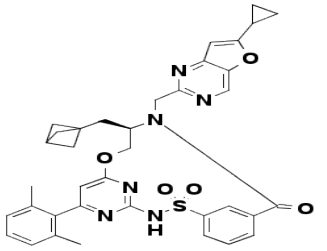
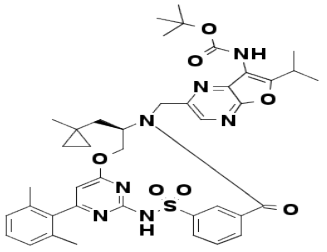
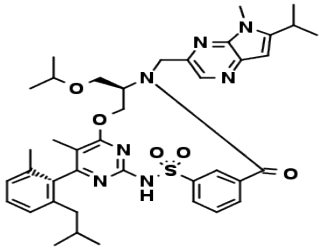
Número de Compuesto	Estructura
I-175	
I-176	
I-177	
I-178	
I-179	
I-180	

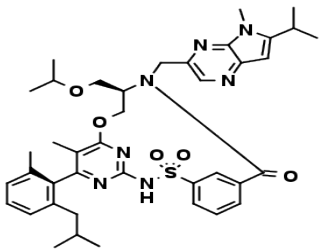
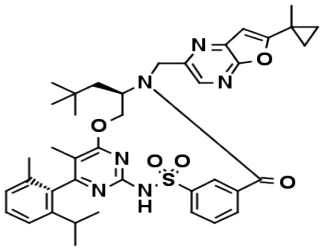
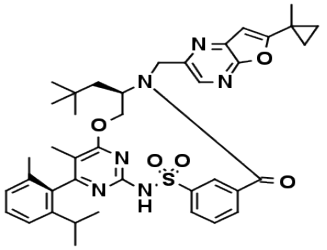
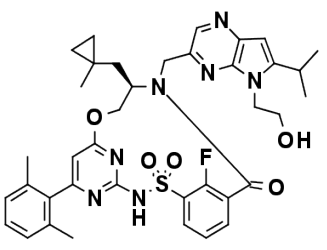
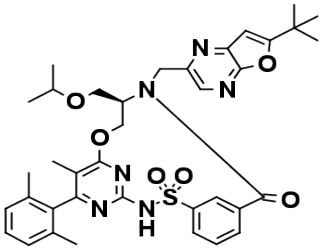
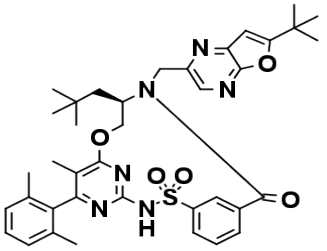
Número de Compuesto	Estructura
I-181	
I-182	
I-183	
I-184	
I-185	
I-186	

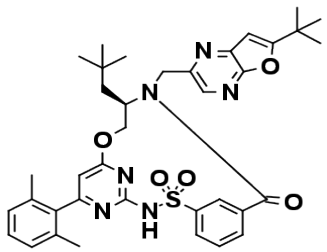
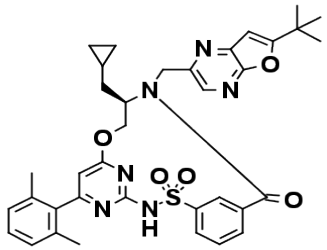
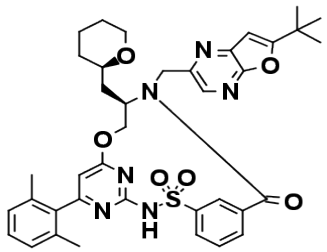
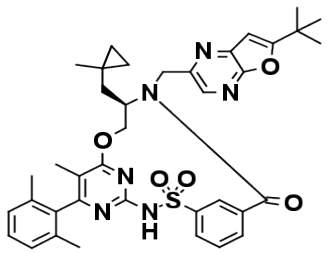
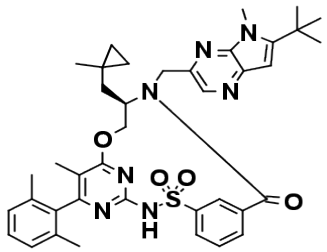
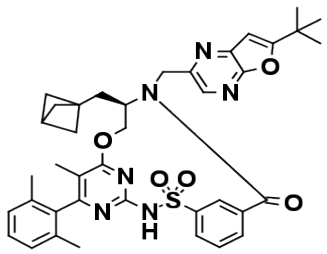
Número de Compuesto	Estructura
I-187	
I-188	
I-189	
I-190	
I-191	
I-192	

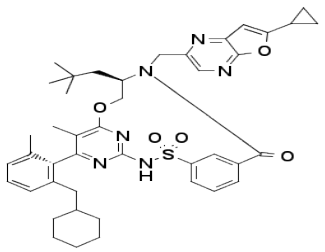
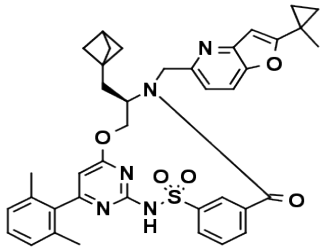
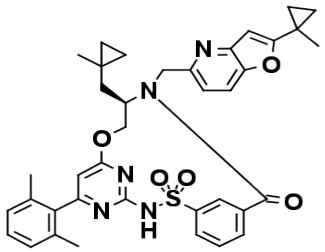
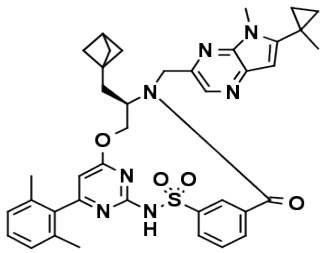
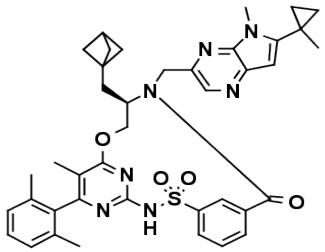
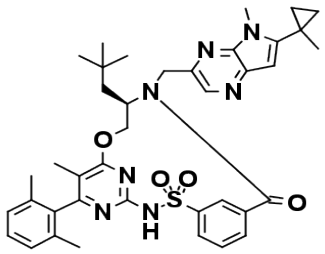
Número de Compuesto	Estructura
I-193	
I-194	
I-195	
I-196	
I-197	
I-198	

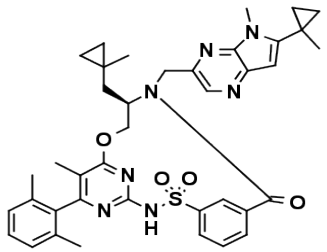
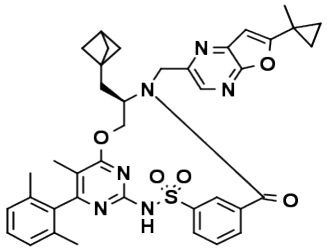
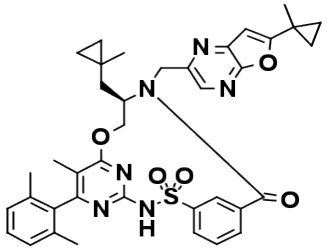
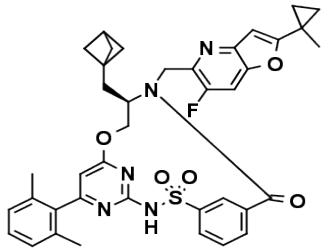
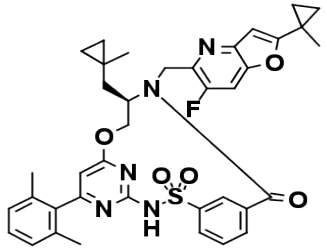
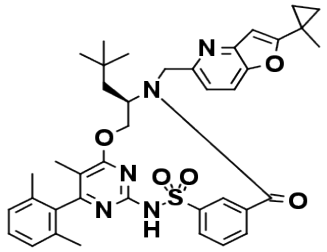
Número de Compuesto	Estructura
I-199	
I-200	
I-202	
I-203	
I-204	
I-205	

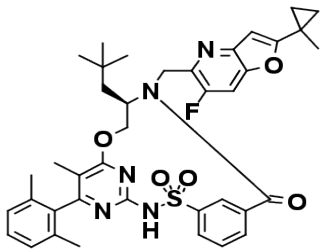
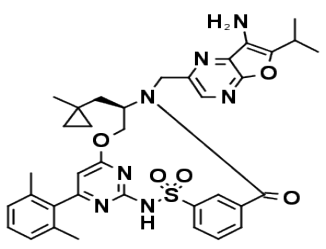
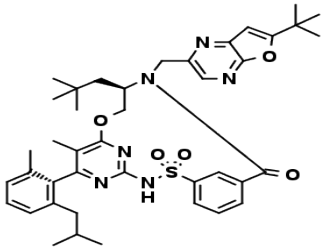
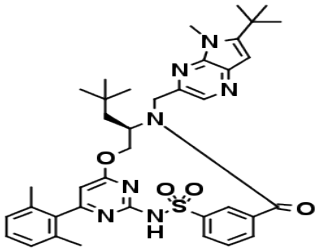
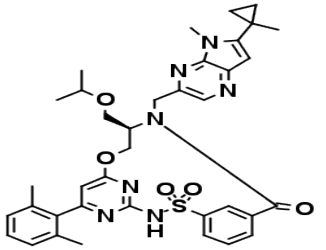
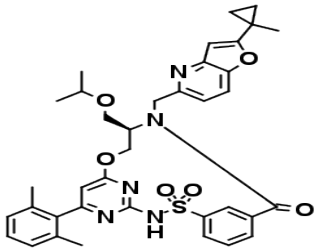
Número de Compuesto	Estructura
I-206	
I-207	
I-208	
I-209	
I-210	
I-211	

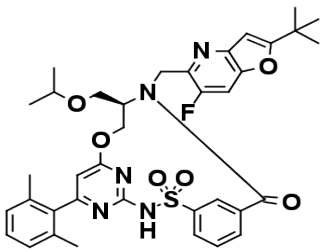
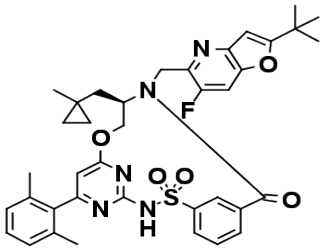
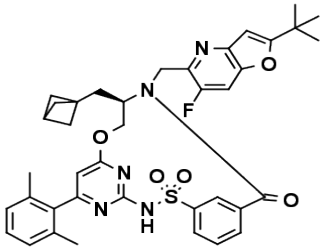
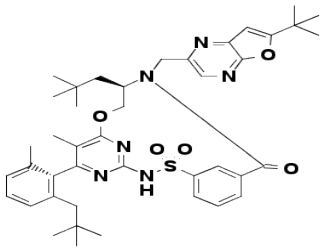
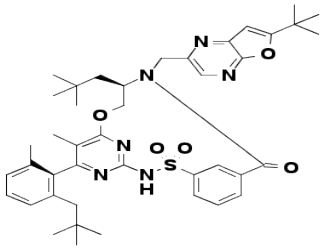
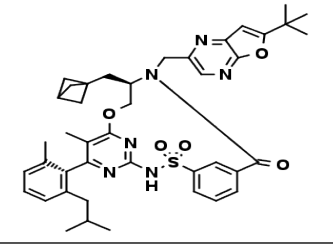
Número de Compuesto	Estructura
I-212	
I-213	
I-214	
I-215	
I-216	
I-217	

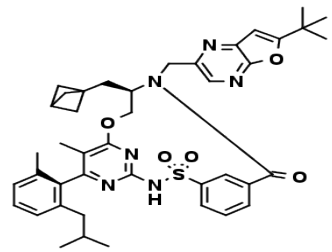
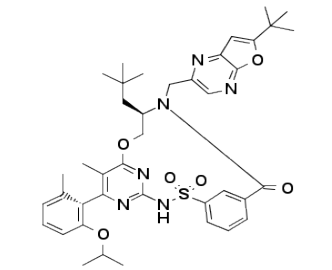
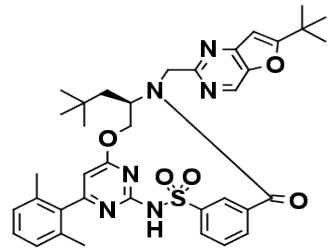
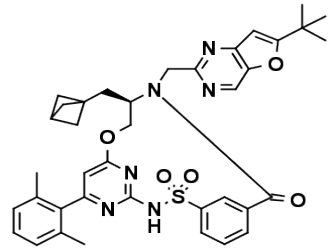
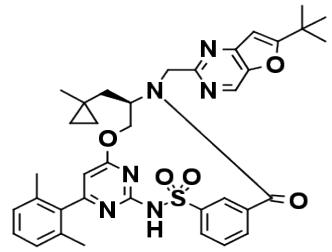
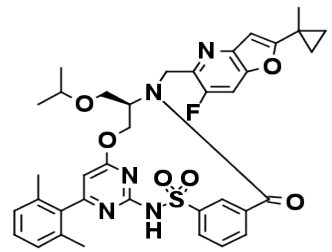
Número de Compuesto	Estructura
I-218	
I-219	
I-220	
I-221	
I-222	
I-223	

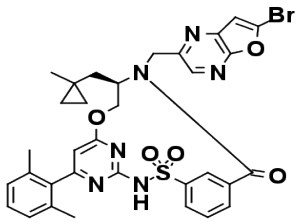
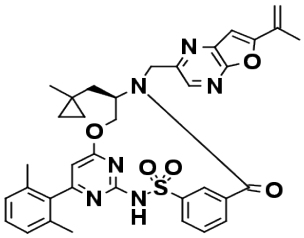
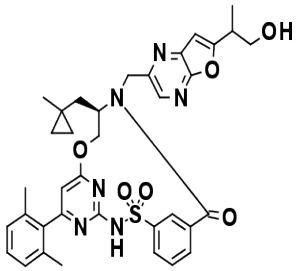
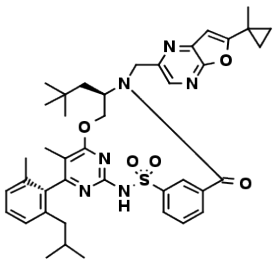
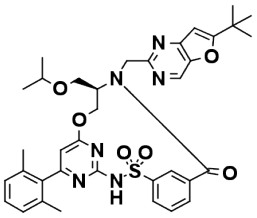
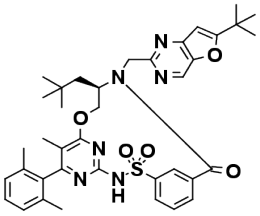
Número de Compuesto	Estructura
I-224	
I-225	
I-226	
I-227	
I-228	
I-229	

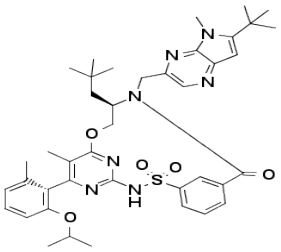
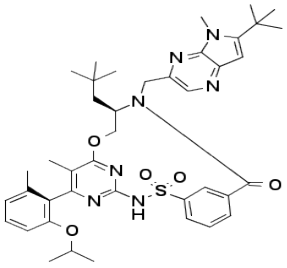
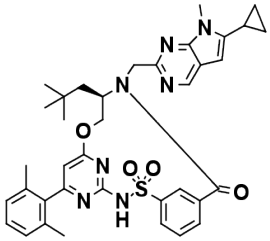
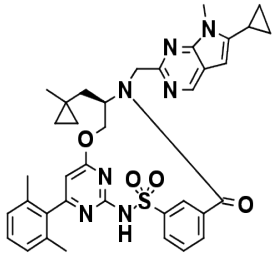
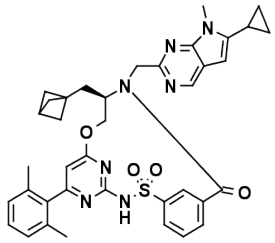
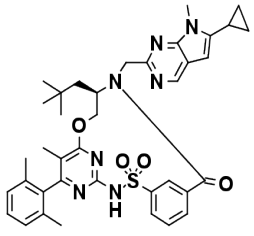
Número de Compuesto	Estructura
I-230	
I-231	
I-232	
I-233	
I-234	
I-235	

Número de Compuesto	Estructura
I-236	
I-237	
I-238	
I-239	
I-240	
I-241	

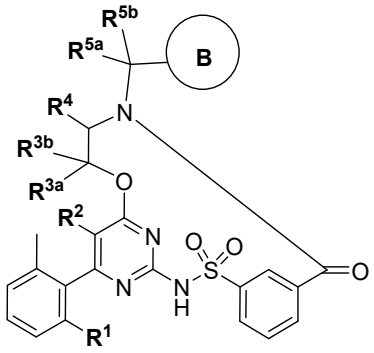
Número de Compuesto	Estructura
I-242	
I-243	
I-244	
I-245	
I-246	
I-247	

Número de Compuesto	Estructura
I-248	
I-249	
I-250	
I-251	
I-252	
I-253	

Número de Compuesto	Estructura
I-254	
I-255	
I-256	
I-257	
I-258	
I-259	

Número de Compuesto	Estructura
I-260	
I-261	
I-262	
I-263	
I-264	
I-265	

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos de Fórmula II:



Fórmula II

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de

- halógeno
- heterociclilo de 4 a 10 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_4)
- $N(R^x)_2$, en donde R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4)
- alquilo C_1-C_4 (opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, -OH))

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_4-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo y alcoxi C_1-C_8;

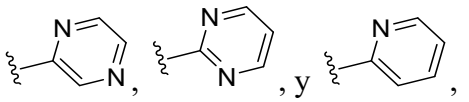
R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros).

En algunas modalidades, el Anillo B en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de Fórmula II es un heteroarilo seleccionado de:



en donde el Anillo B está opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de

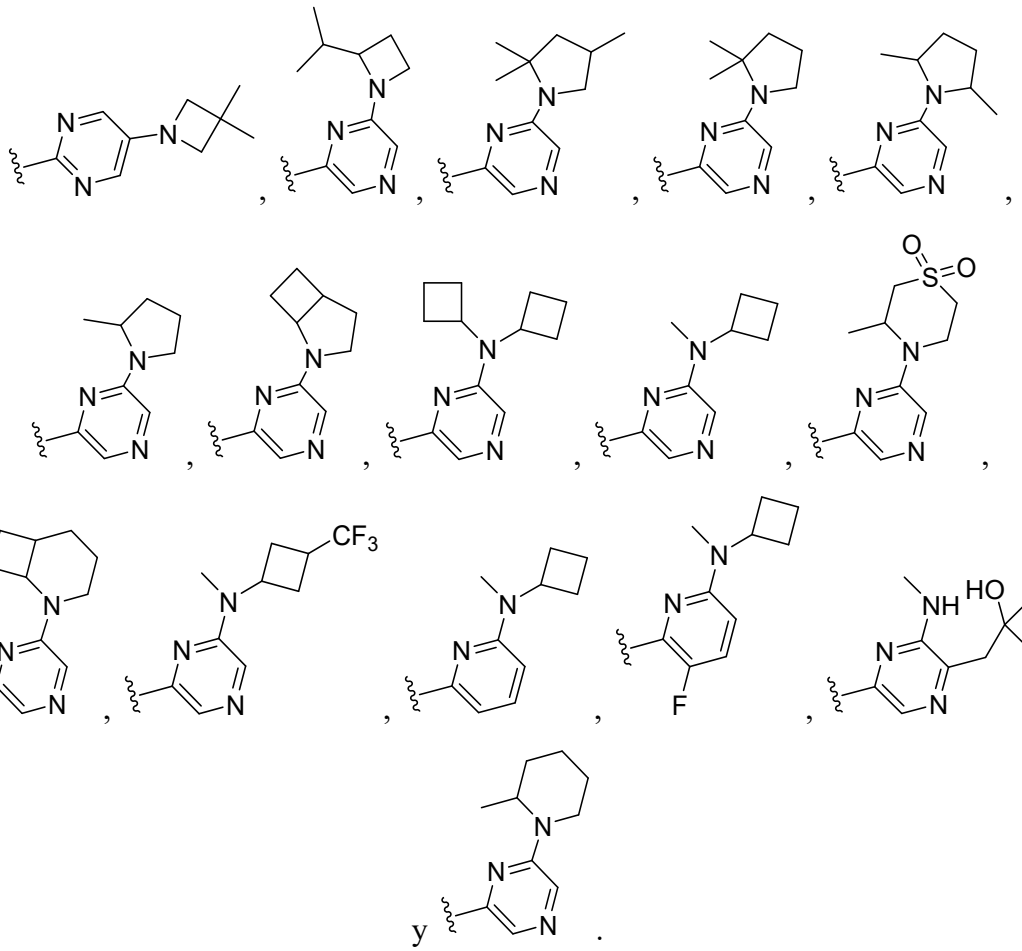
- halógeno

◆ heterociclilo de 4 a 10 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_4)

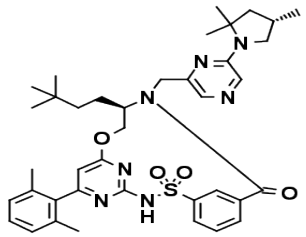
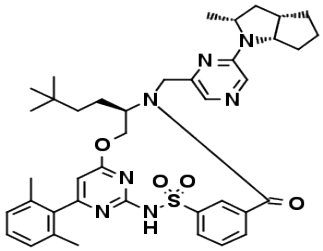
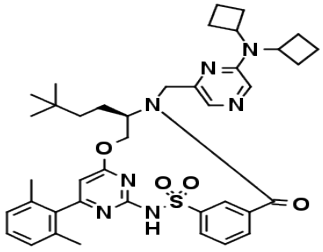
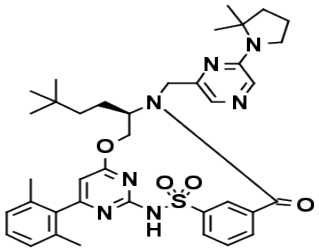
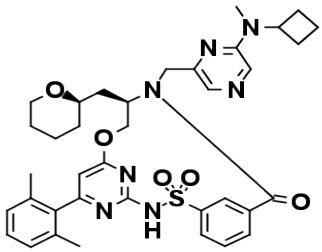
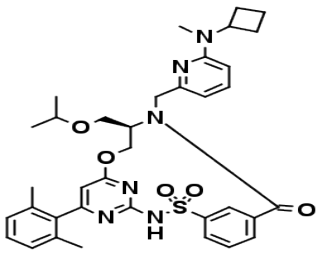
◆ $N(R^X)_2$, en donde R^X se selecciona de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4)

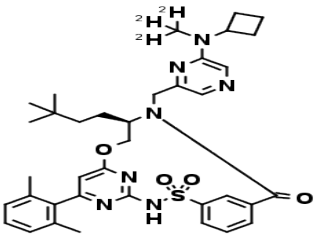
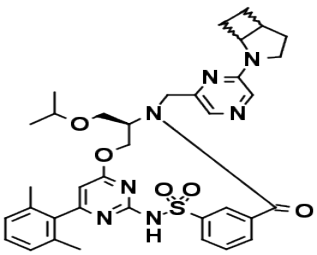
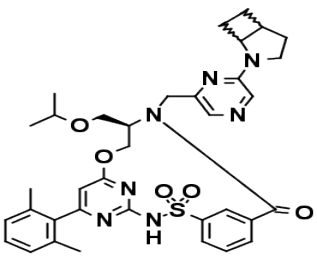
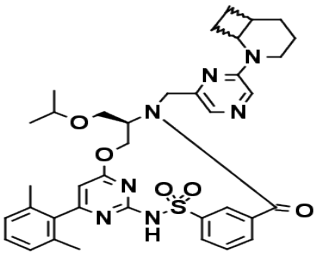
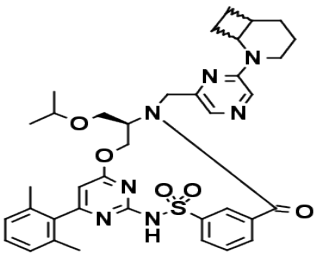
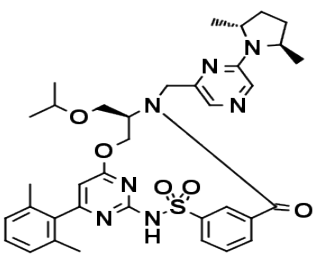
◆ alquilo C_1-C_4 (opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido además con un grupo seleccionado de halógeno, OH)).

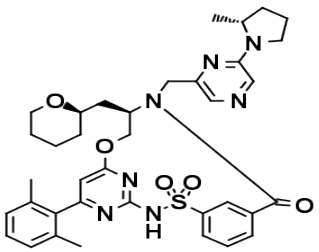
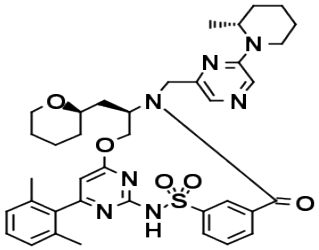
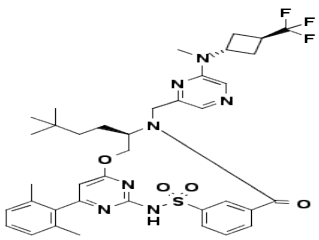
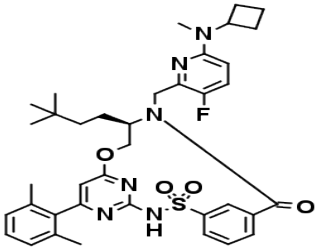
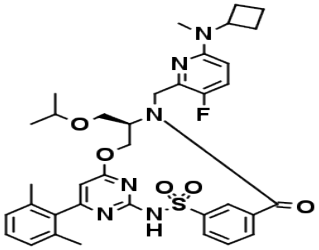
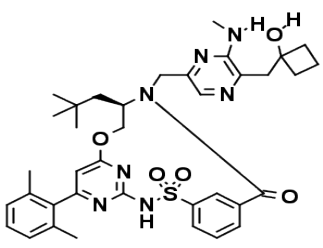
En algunas modalidades, el Anillo B en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de Fórmula II se selecciona de

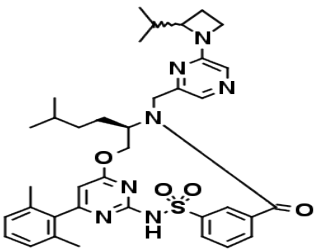
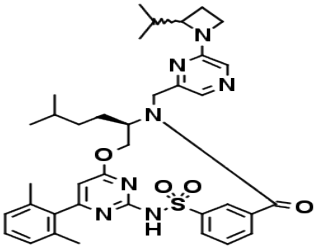
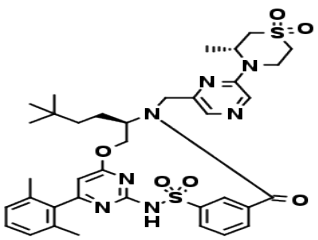
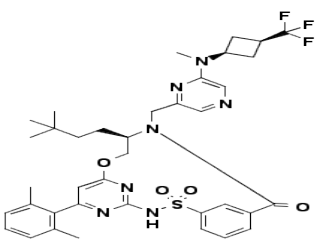
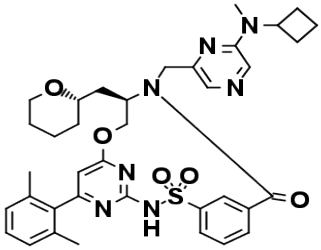
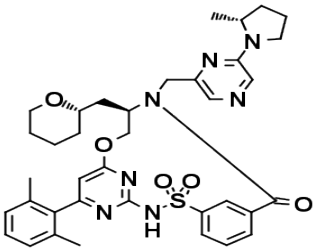


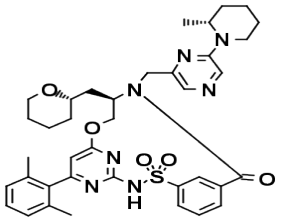
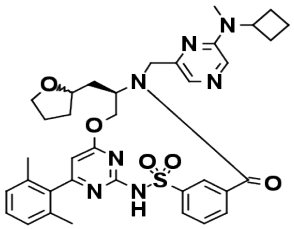
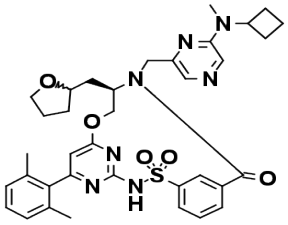
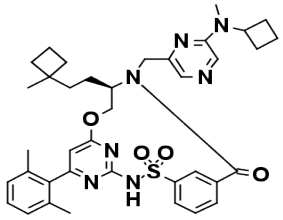
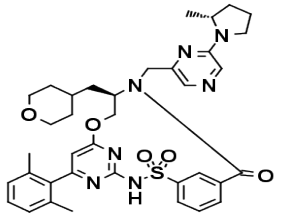
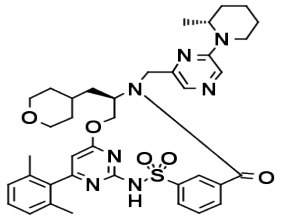
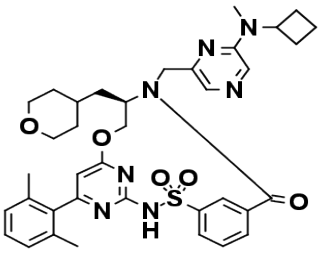
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula II se selecciona de los Compuestos II-1 a II-38, tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

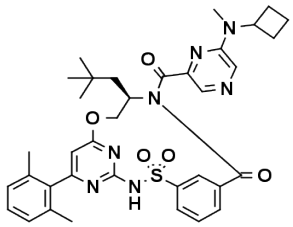
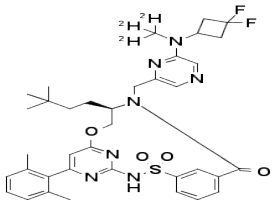
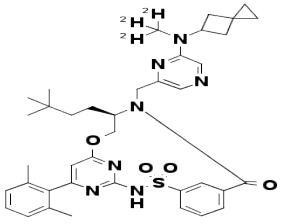
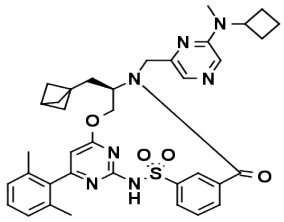
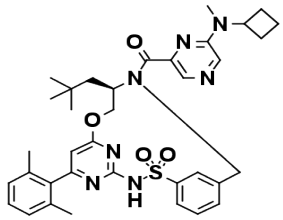
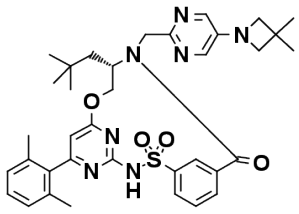
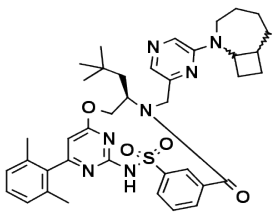
Número de Compuesto	Estructura
II-1	
II-2	
II-3	
II-4	
II-5	
II-6	

Número de Compuesto	Estructura
II-7	
II-8	
II-9	
II-10	
II-11	
II-12	

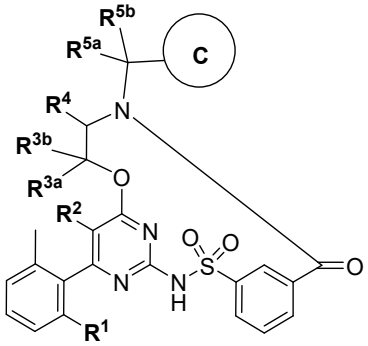
Número de Compuesto	Estructura
II-13	
II-14	
II-15	
II-16	
II-17	
II-18	

Número de Compuesto	Estructura
II-19	
II-20	
II-21	
II-22	
II-23	
II-24	

Número de Compuesto	Estructura
II-25	
II-26	
II-27	
II-28	
II-29	
II-30	
II-31	

Número de Compuesto	Estructura
II-32	
II-33	
II-34	
II-35	
II-36	
II-37	
II-38	

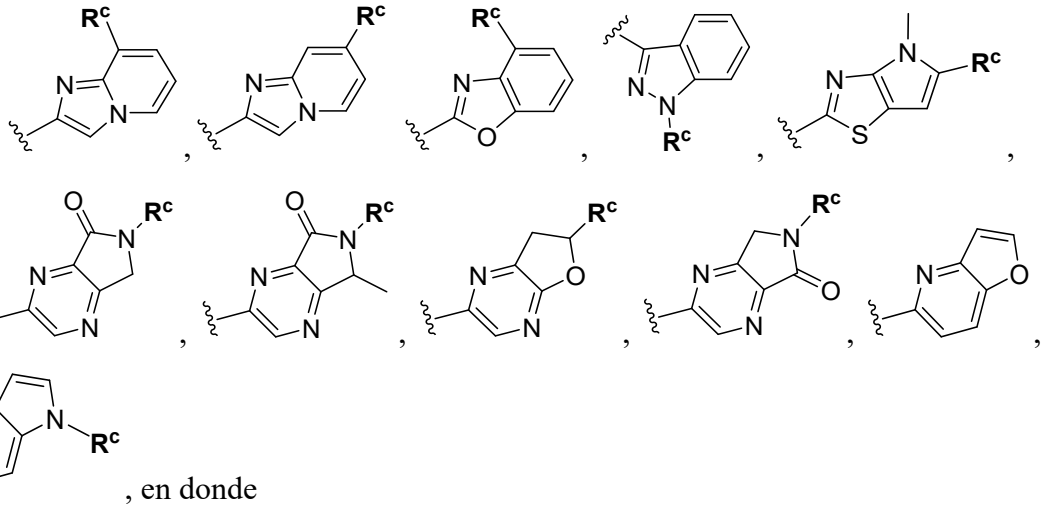
En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos de Fórmula III:

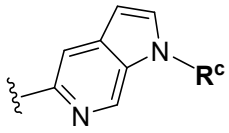


Fórmula III

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo C se selecciona de:



y  , en donde

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo C_1-C_4 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH, halógeno y oxo) y alquenilo C_3-C_6;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_4-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo

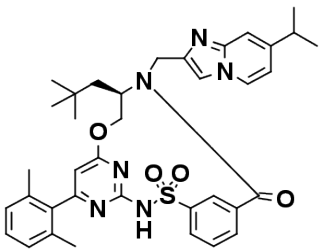
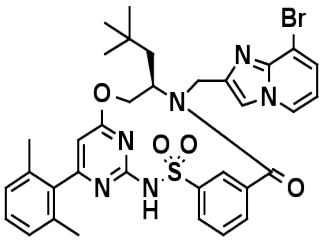
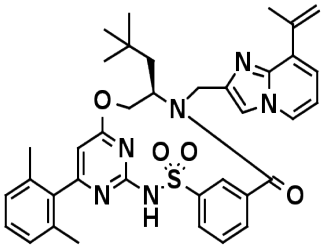
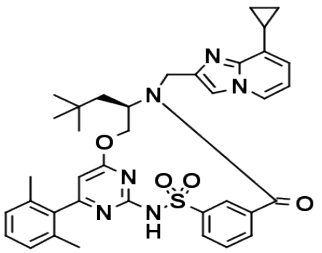
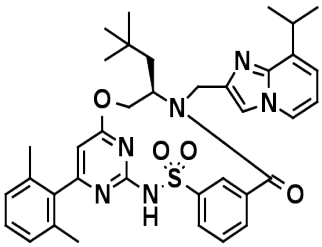
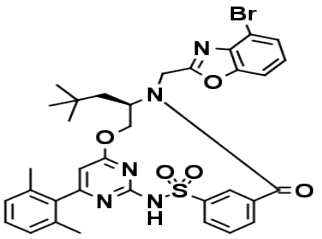
C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

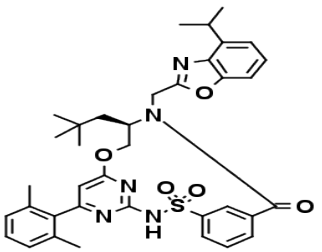
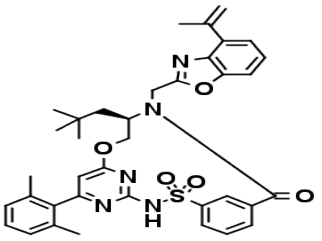
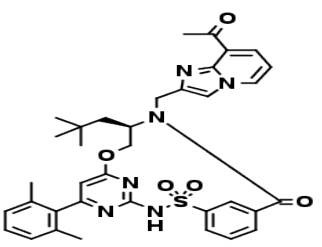
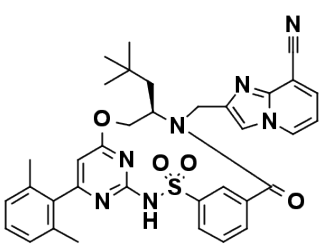
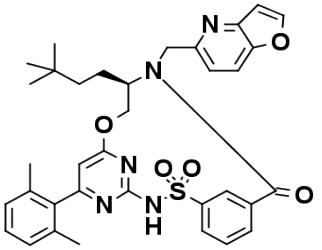
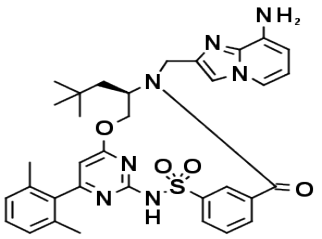
R^4 se selecciona de:

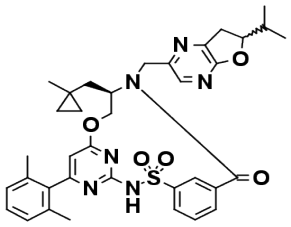
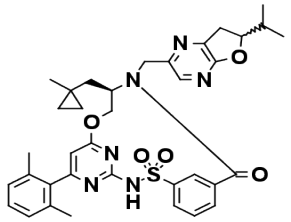
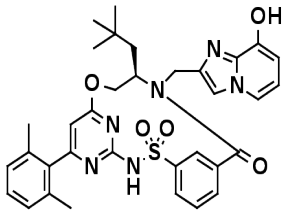
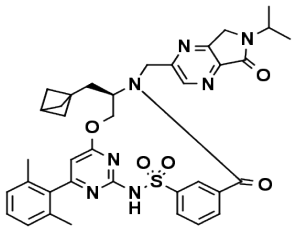
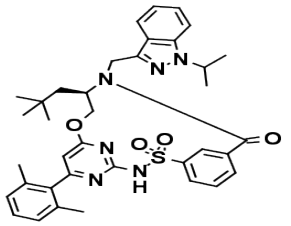
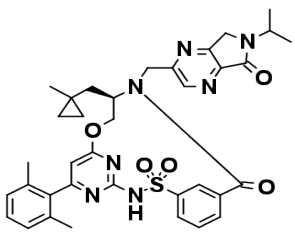
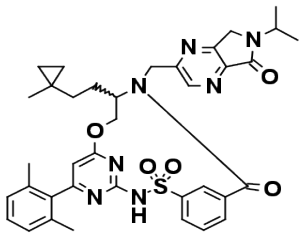
- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

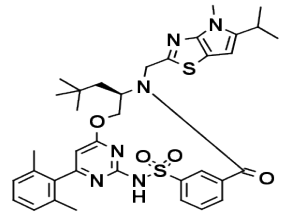
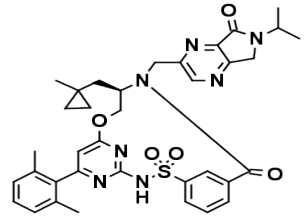
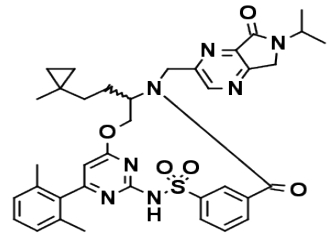
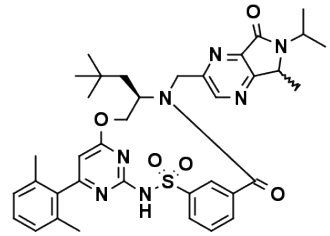
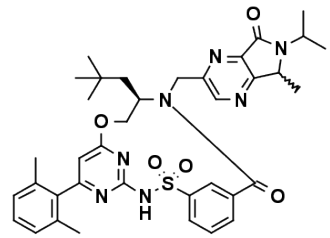
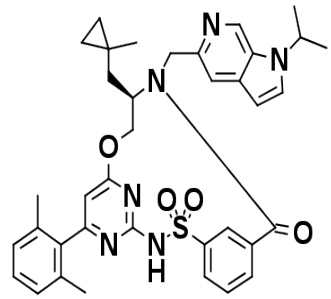
R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula III se eligen de los Compuestos III-1 a III-25, tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

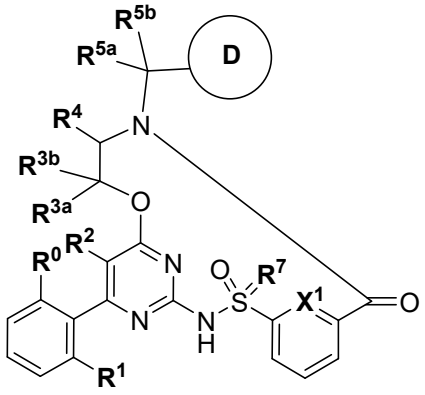
Número de Compuesto	Estructura
III-1	
III-2	
III-3	
III-4	
III-5	
III-6	

Número de Compuesto	Estructura
III-7	
III-8	
III-9	
III-10	
III-11	
III-12	

Número de Compuesto	Estructura
III-13	
III-14	
III-15	
III-16	
III-17	
III-18	
III-19	

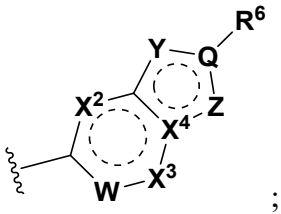
Número de Compuesto	Estructura
III-20	
III-21	
III-22	
III-23	
III-24	
III-25	

En algunas modalidades, la descripción proporciona compuestos de Fórmula IV:



Fórmula IV

tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo D es  ;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

X^4 se selecciona de C y N;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CR^z-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N-, y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_8;

R^0 se selecciona de alquilo C_1-C_2;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8, y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C_1-C_8, cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_8, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - -OH
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - -O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, y haloalquilo C_1-C_8);
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6, y fenilo; o que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar

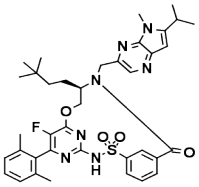
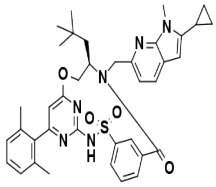
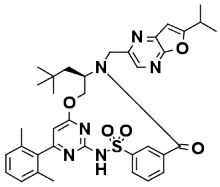
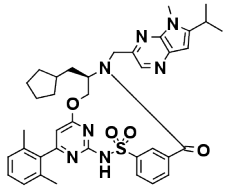
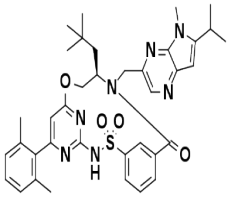
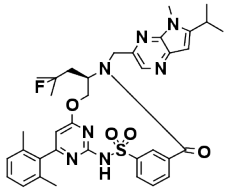
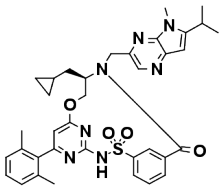
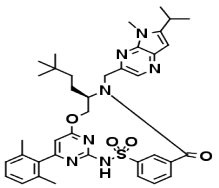
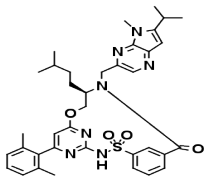
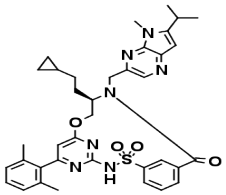
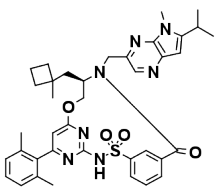
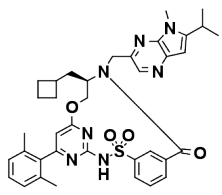
opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

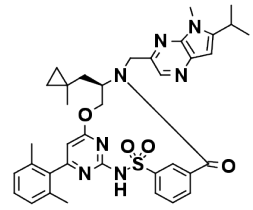
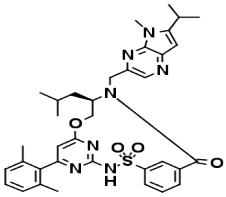
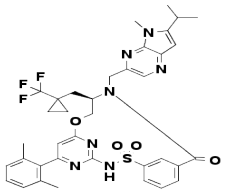
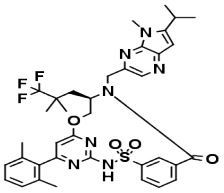
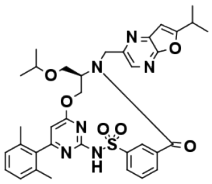
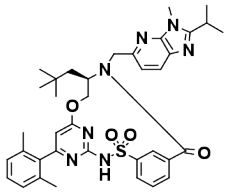
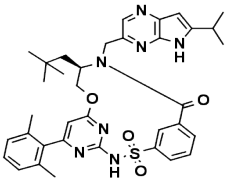
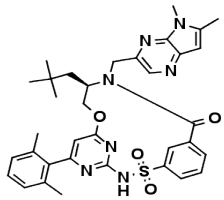
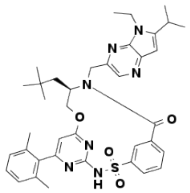
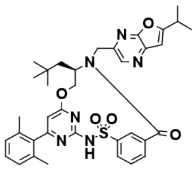
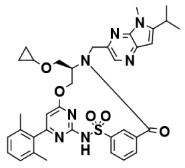
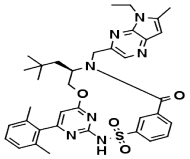
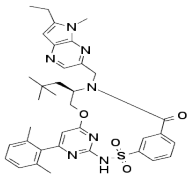
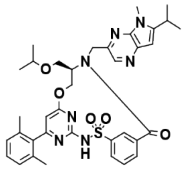
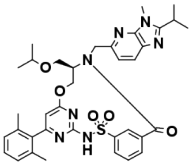
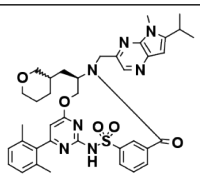
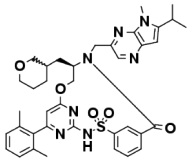
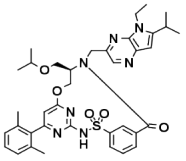
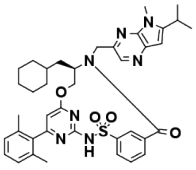
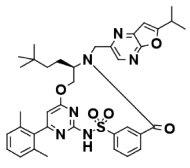
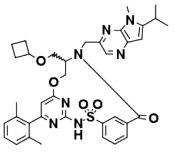
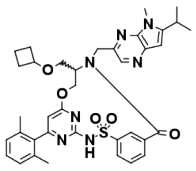
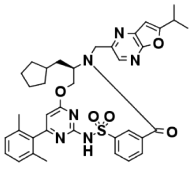
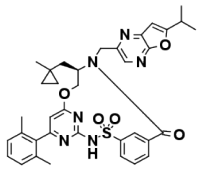
R^6 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8), cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno), fenilo y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

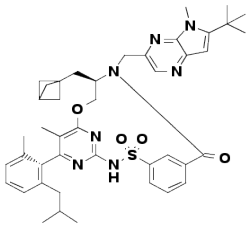
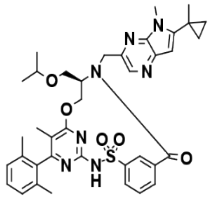
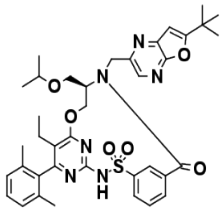
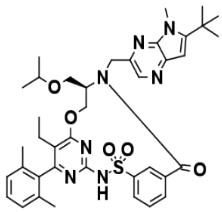
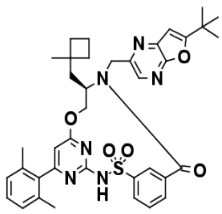
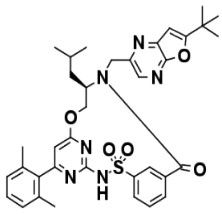
con la condición de que el compuesto de Fórmula IV no se seleccione de:

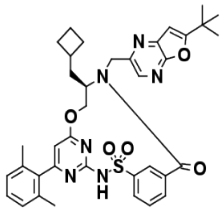
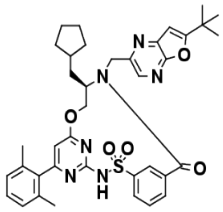
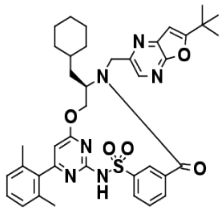
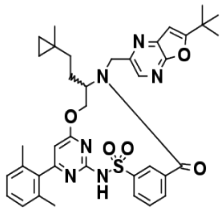
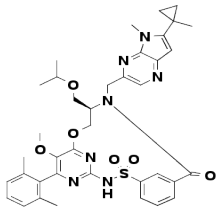
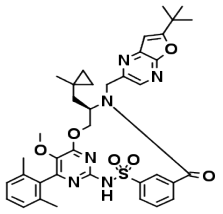
 P1	 P2	 P3
 P4	 P5	 P6
 P7	 P8	 P9
 P10	 P11	 P12

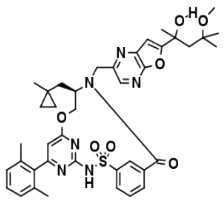
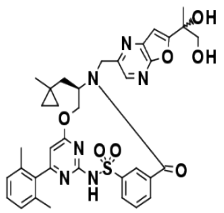
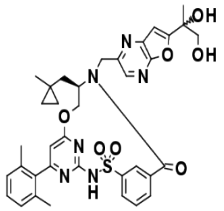
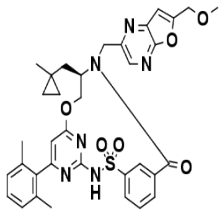
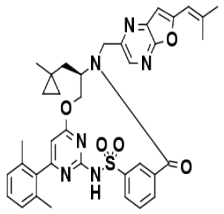
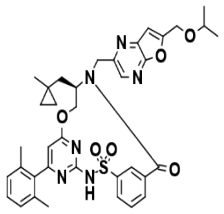
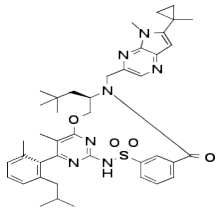
 P13	 P14	 P15
 P16	 P17	 P18
 P19	 P20	 P21
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33
 P34	 P35	 P36

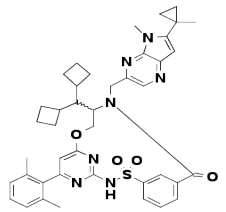
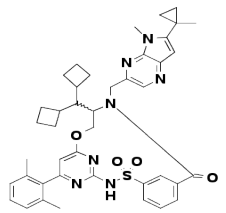
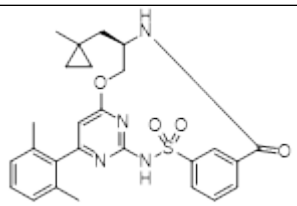
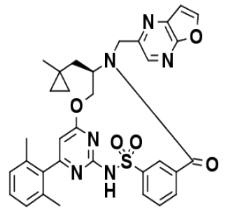
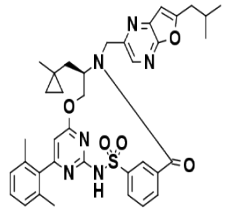
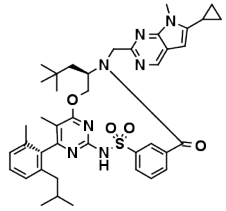
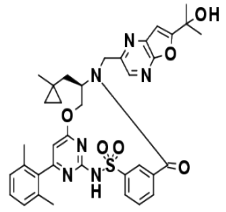
y tautómeros, derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

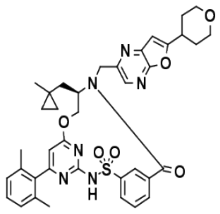
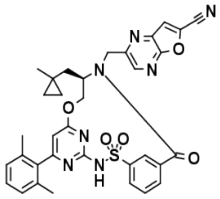
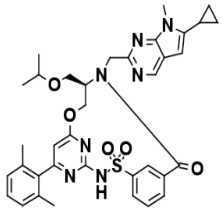
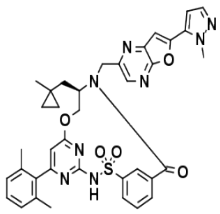
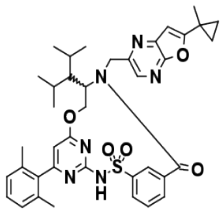
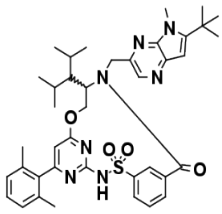
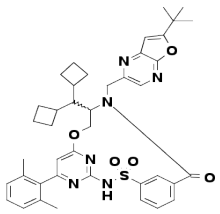
En algunas modalidades, el compuesto de Fórmula IV se selecciona de los Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

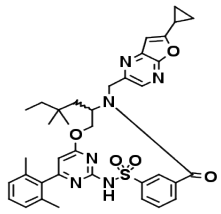
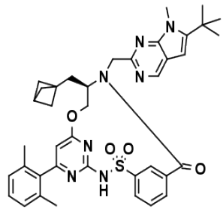
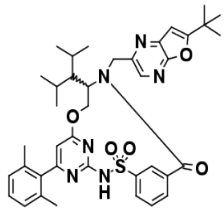
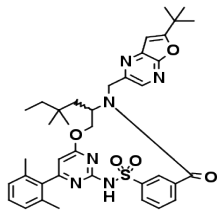
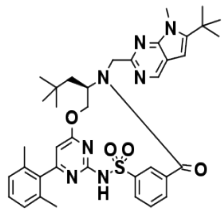
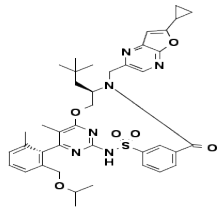
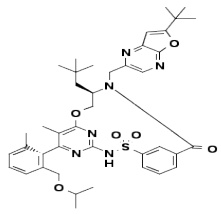
Número del Comp	Estructura
IV-1	
IV-2	
IV-3	
IV-4	
IV-5	
IV-6	

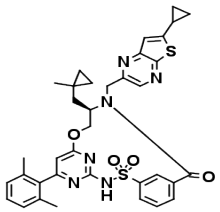
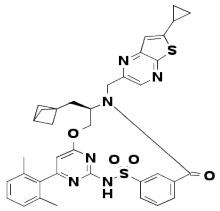
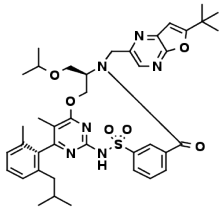
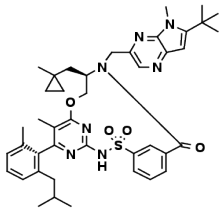
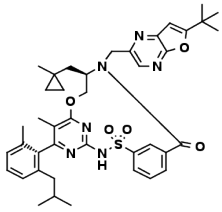
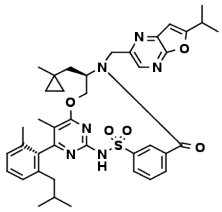
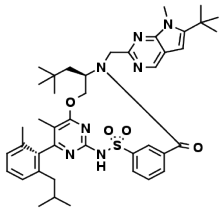
Número del Comp	Estructura
IV-7	
IV-8	
IV-9	
IV-10	
IV-11	
IV-12	

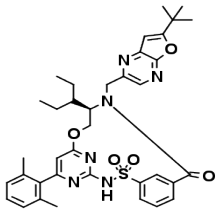
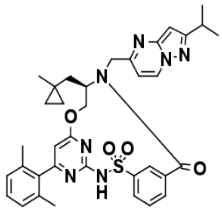
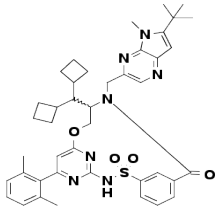
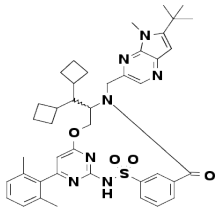
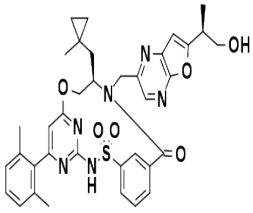
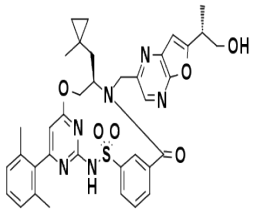
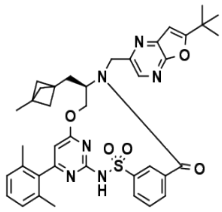
Número del Comp	Estructura
IV-13	
IV-14	
IV-15	
IV-16	
IV-17	
IV-18	
IV-19	

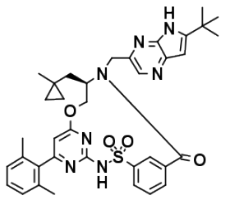
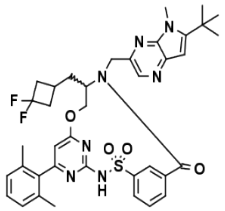
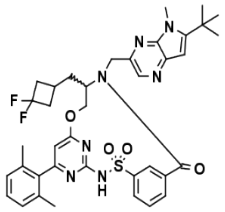
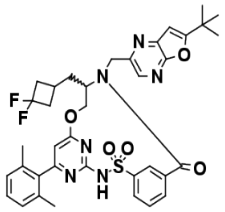
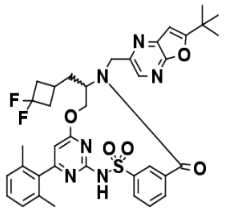
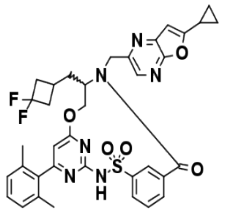
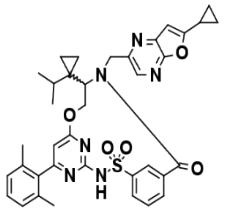
Número del Comp	Estructura
IV-20	
IV-21	
IV-22	
IV-23	
IV-24	
IV-25	
IV-26	

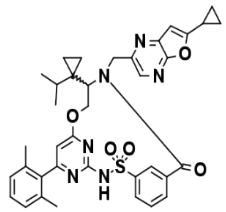
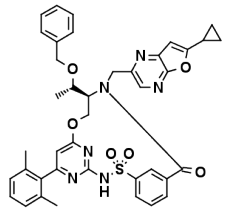
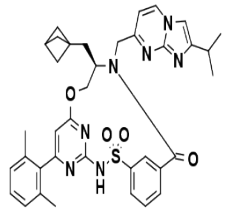
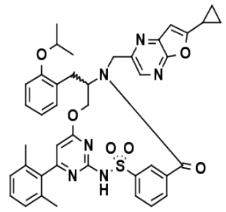
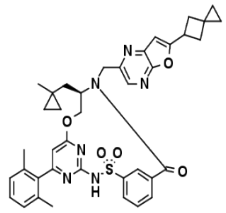
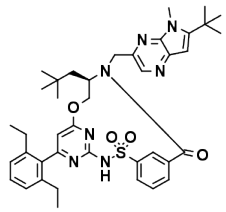
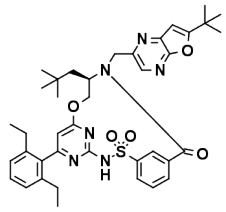
Número del Comp	Estructura
IV-27	
IV-28	
IV-29	
IV-30	
IV-31	
IV-32	
IV-33	

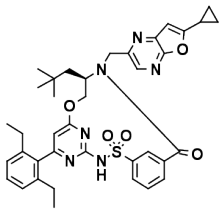
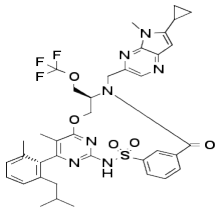
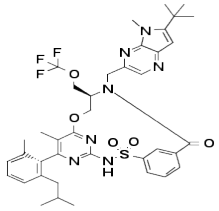
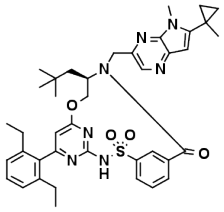
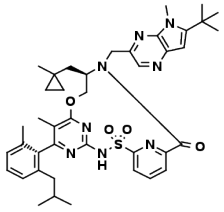
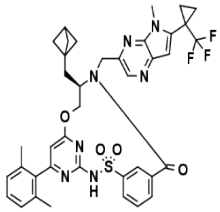
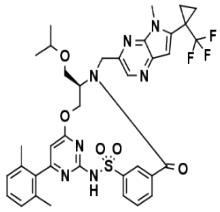
Número del Comp	Estructura
IV-34	
IV-35	
IV-36	
IV-37	
IV-38	
IV-39	
IV-40	

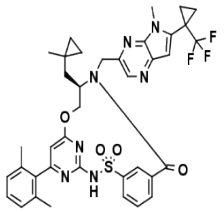
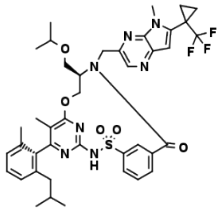
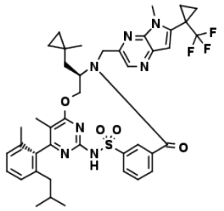
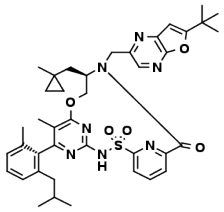
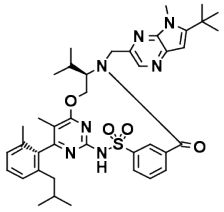
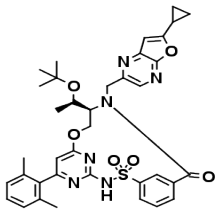
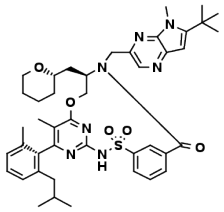
Número del Comp	Estructura
IV-41	
IV-42	
IV-43	
IV-44	
IV-45	
IV-46	
IV-47	

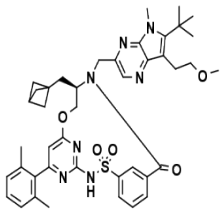
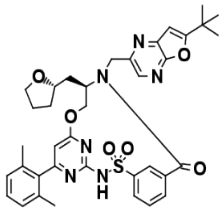
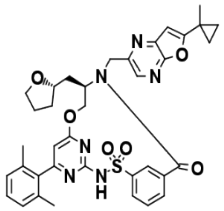
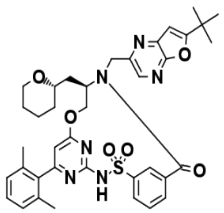
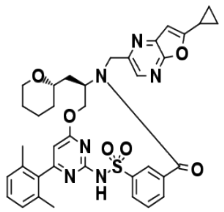
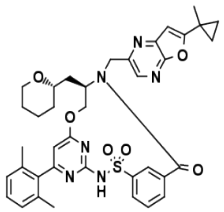
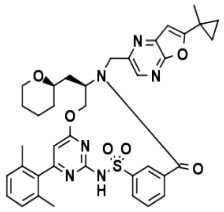
Número del Comp	Estructura
IV-48	
IV-49	
IV-50	
IV-50	
IV-51	
IV-52	
IV-53	

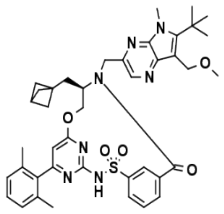
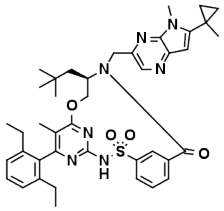
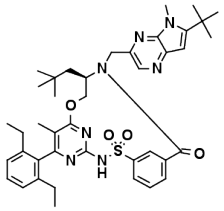
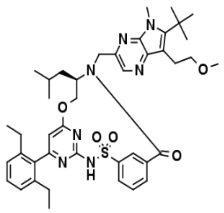
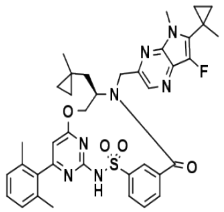
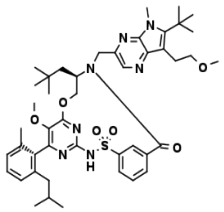
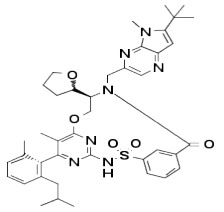
Número del Comp	Estructura
IV-54	
IV-55	
IV-56	
IV-57	
IV-58	
IV-59	
IV-60	

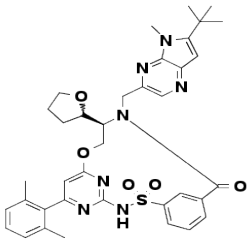
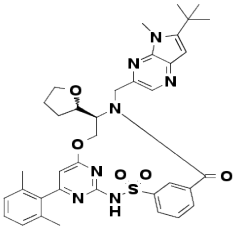
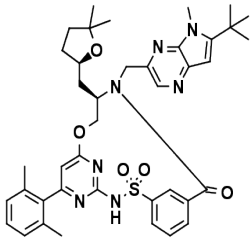
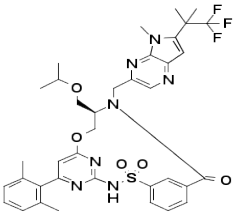
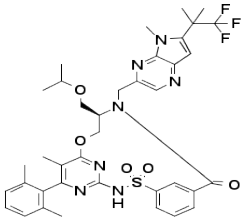
Número del Comp	Estructura
IV-61	
IV-62	
IV-63	
IV-64	
IV-65	
IV-66	
IV-67	

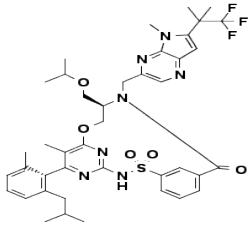
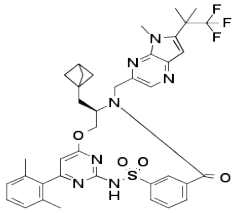
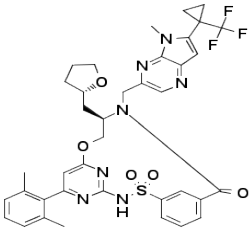
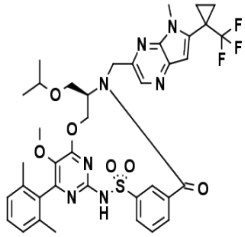
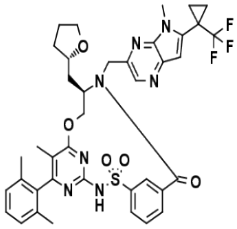
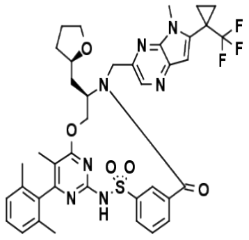
Número del Comp	Estructura
IV-68	
IV-69	
IV-70	
IV-71	
IV-72	
IV-73	
IV-74	

Número del Comp	Estructura
IV-75	
IV-76	
IV-77	
IV-78	
IV-79	
IV-80	
IV-81	

Número del Comp	Estructura
IV-82	
IV-83	
IV-84	
IV-85	
IV-86	
IV-87	
IV-88	

Número del Comp	Estructura
IV-89	
IV-90	
IV-91	
IV-92	
IV-93	
IV-94	
IV-95	

Número del Comp	Estructura
IV-96	
IV-97	
IV-98	
IV-99	
IV-100	

Número del Comp	Estructura
IV-101	
IV-102	
IV-103	
IV-104	
IV-105	
IV-106	

.

Métodos de tratamiento

Cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tal como, por ejemplo, un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, puede actuar como un modulador de CFTR, es decir, modula la actividad de CFTR en el cuerpo. Los individuos que padecen una mutación en el gen que codifica CFTR pueden beneficiarse al recibir un modulador de CFTR. Una mutación del CFTR puede afectar la cantidad del CFTR, es decir, la cantidad de canales del CFTR en la superficie celular, o puede afectar la función del CFTR, es decir, la capacidad funcional de cada canal para abrir y transportar iones. Las mutaciones que afectan la cantidad del CFTR incluyen las mutaciones que provocan una síntesis defectuosa (defecto de Clase I), las mutaciones que provocan el procesamiento y tráfico defectuosos (defecto de Clase II), las mutaciones que provocan reducción en la síntesis del CFTR (defecto de Clase V) y las mutaciones que reducen la estabilidad superficial del CFTR (defecto de Clase VI). Las mutaciones que afectan la función del CFTR incluyen mutaciones que provocan un defecto de la actividad de compuerta (Defecto de Clase III) y las mutaciones que provocan un defecto de la conductancia (Defecto de Clase IV). Algunas mutaciones del CFTR muestran características de múltiples clases. Determinadas mutaciones en el gen del CFTR resultan en fibrosis quística.

Por tanto, en algunas modalidades, la descripción proporciona métodos para tratar, disminuir la gravedad o tratar sintomáticamente la fibrosis quística en un paciente, que comprenden administrar al paciente una cantidad efectiva de cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tales como, por ejemplo, un compuesto elegido de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, solos o en combinación con otro ingrediente activo, tal como uno o más agentes moduladores del CFTR. En algunas modalidades, el uno o más agentes moduladores de CFTR se seleccionan de ivacaftor, deutivacaftor, lumacaftor y tezacaftor. En algunas modalidades, el paciente tiene un genotipo F508del/función mínima (MF), un genotipo F508del/F508del (homocigoto para la mutación F508del), un genotipo

F508del/activación o un genotipo F508del/función residual (RF). En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y tiene una mutación F508del. En algunas modalidades, el paciente es homocigoto para la mutación N1303K.

En algunas modalidades, se administran diariamente de 5 mg a 500 mg de un compuesto descrito en la presente descripción, un tautómero de este, un derivado deuterado del compuesto y el tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el paciente tiene al menos una mutación F508del en el gen de CFTR. En algunas modalidades, el paciente tiene una mutación del gen de CFTR que es sensible a un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de la invención en base a datos in vitro. En algunas modalidades, el paciente es heterocigoto y tiene una mutación F508del en un alelo y una mutación en el otro alelo seleccionado de la Tabla 2:

Tabla 2: Mutaciones del CFTR

Categoría MF	Mutación				
Mutaciones sin sentido	Q2X	L218X	Q525X	R792X	E1104X
	S4X	Q220X	G542X	E822X	W1145X
	W19X	Y275X	G550X	W882X	R1158X
	G27X	C276X	Q552X	W846X	R1162X
	Q39X	Q290X	R553X	Y849X	S1196X
	W57X	G330X	E585X	R851X	W1204X
	E60X	W401X	G673X	Q890X	L1254X
	R75X	Q414X	Q685X	S912X	S1255X
	L88X	S434X	R709X	Y913X	W1282X
	E92X	S466X	K710X	Q1042X	Q1313X
	Q98X	S489X	Q715X	W1089X	Q1330X
	Y122X	Q493X	L732X	Y1092X	E1371X
	E193X	W496X	R764X	W1098X	Q1382X
	W216X	C524X	R785X	R1102X	Q1411X
Mutaciones de empalme canónico	185+1G→T	711+5G→A	1717-8G→A	2622+1G→A	3121-1G→A
	296+1G→A	712-1G→T	1717-1G→A	2790-1G→C	3500-2A→G
	296+1G→T	1248+1G→A	1811+1G→C	3040G→C	3600+2insT
	405+1G→A	1249-1G→A	1811+1.6kbA→G	(G970R)	3850-1G→A
	405+3A→C	1341+1G→A	1811+1643G→T	3120G→A	4005+1G→A
	406-1G→A	1525-2A→G	1812-1G→A	3120+1G→A	4374+1G→T
	621+1G→T	1525-1G→A	1898+1G→A	3121-2A→G	
	711+1G→T		1898+1G→C		
Mutaciones de cambio de marco pequeñas (≤3 nucleótidos) inserción/deleción (ins/del)	182delT	1078delT	1677delTA	2711delT	3737delA
	306insA	1119delA	1782delA	2732insA	3791delC
	306delTAGA	1138insG	1824delA	2869insG	3821delT
	365-366insT	1154insTC	1833delT	2896insAG	3876delA
	394delTT	1161delC	2043delG	2942insT	3878delG
	442delA	1213delT	2143delT	2957delT	3905insT
	444delA	1259insA	2183AA→G [a]	3007delG	4016insT

Categoría MF	Mutación				
	457TAT→G	1288insTA	2184delA	3028delA	4021dupT
	541delC	1343delG	2184insA	3171delC	4022insT
	574delA	1471delA	2307insA	3171insC	4040delA
	663delT	1497delGG	2347delG	3271delGG	4279insA
	849delG	1548delG	2585delT	3349insT	4326delTC
	935delA	1609del CA	2594delGT	3659delC	
Mutaciones de cambio de marco no pequeñas (>3 nucleótidos) de inserción/deleción (ins/del)	CFTRdele1		CFTRdele16-17b	1461ins4	
	CFTRdele2		CFTRdele17a,17b	1924del7	
	CFTRdele2,3		CFTRdele17a-18	2055del9→A	
	CFTRdele2-4		CFTRdele19	2105-2117del13insAGAAA	
	CFTRdele3-10,14b-16		CFTRdele19-21	2372del8	
	CFTRdele4-7		CFTRdele21	2721del11	
	CFTRdele4-11		CFTRdele22-24	2991del32	
	CFTR50kbdel		CFTRdele22,23	3667ins4	
	CFTRdup6b-10		124del23bp	4010del4	
	CFTRdele11		602del14	4209TGTT→AA	
	CFTRdele13,14a		852del22		
	CFTRdele14b-17b		991del5		
Mutaciones con cambio de sentido que • No responden in vitro a TEZ, IVA o TEZ/IVA y • %PI >50 % y $SwCl^-$ >86 mmol /l	A46D	V520F	Y569D	N1303K	
	G85E	A559T	L1065P		
	R347P	R560T	R1066C		
	L467P	R560S	L1077P		
	I507del	A561E	M1101K		

[a]También conocido como 2183delAA→G.

CFTR: Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística;
IVA: ivacaftor.
SwCl: cloruro en sudor.
TEZ: tezacaftor.

Fuente:CFTR2.org [Internet]. Baltimore (MD): Traducción clínica y funcional del CFTR. La traducción clínica y funcional del CFTR (CFTR2), Fundación para la fibrosis quística de los Estados Unidos, Universidad Johns Hopkins, el Hospital para niños enfermos. Disponible en: http://www.cftr2.org/. Consultado el 15 de mayo de 2018.

Notas: % de IP: porcentaje de pacientes heterocigotos para *F508del-CFTR* en el registro de pacientes con CFTR2 que tienen insuficiencia pancreática; SwCl: media de cloruro en sudor de pacientes heterocigotos para *F508del-CFTR* en el registro de pacientes con CFTR2.

En algunas modalidades, la descripción también se refiere a los métodos de tratamiento mediante el uso de compuestos marcados con isótopos de los compuestos mencionados anteriormente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, en donde la fórmula y las variables de tales compuestos y sales son cada uno e independientemente como se describió anteriormente o cualquiera de las otras modalidades descritas anteriormente, siempre y cuando uno o más átomos de ellos se hayan reemplazado por un átomo o átomos que tengan una masa atómica o número de masa que difiera de la masa atómica o número de masa del átomo que generalmente se presenta de forma natural (marcado con isótopo). Los ejemplos de isótopos disponibles comercialmente y adecuados para la descripción incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, por ejemplo, ^{2}H, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}O, ^{17}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F y ^{36}Cl, respectivamente.

Los compuestos y las sales marcados con isótopos pueden usarse de diversas formas beneficiosas. Estos pueden ser adecuados para medicamentos y/o diversos tipos de ensayos, tal como ensayos de distribución de sustrato en tejidos. Por ejemplo, los compuestos marcados con tritio (^{3}H) y/o carbono-14 (^{14}C) son particularmente útiles para diversos tipos de ensayos, tal como los ensayos de distribución de sustrato en tejido, debido a su preparación relativamente simple y excelente detectabilidad. Por ejemplo, los marcados con deuterio (^{2}H) son terapéuticamente útiles con posibles ventajas terapéuticas con respecto a compuestos no marcados con ^{2}H. En general, los compuestos y las sales marcados con deuterio (^{2}H) pueden tener mayor estabilidad metabólica en comparación con aquellos que no están marcados con isótopos debido al efecto isotópico cinético que se describe más abajo. La mayor estabilidad metabólica se traduce directamente en un aumento de la semivida in vivo o dosis más bajas, lo cual podría ser conveniente. Los compuestos y las sales marcados con isótopos generalmente pueden prepararse realizando los procedimientos descritos en los esquemas de síntesis y la descripción relacionada, en la parte de ejemplos y en la parte de elaboración del presente texto, mediante el reemplazo de un reactivo no marcado con isótopo con un reactivo marcado con isótopo fácilmente disponible.

En algunas modalidades, los compuestos y las sales marcados con isótopos son los marcados con deuterio (^{2}H). En algunas modalidades específicas, los compuestos y las sales marcados con isótopos están marcados con deuterio (^{2}H), en donde uno o más átomos de hidrógeno se han reemplazado por deuterio. En estructuras químicas, el deuterio se representa como “D”.

La concentración de los isótopos (por ejemplo, deuterio) que se incorporan en los compuestos y las sales marcadas con isótopos de la descripción puede definirse según el factor de enriquecimiento

isotópico. Como se usa en la presente descripción, el término “factor de enriquecimiento isotópico” significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural del isótopo indicado. En algunas modalidades, si un sustituyente en un compuesto de la descripción se indica como deuterio, tal compuesto posee un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3,500 (incorporación de deuterio de 52.5 % en cada átomo de deuterio designado), al menos 4,000 (incorporación de deuterio de 60 %), al menos 4,500 (incorporación de deuterio de 67.5 %), al menos 5,000 (incorporación de deuterio de 75 %), al menos 5,500 (incorporación de deuterio de 82.5 %), al menos 6,000 (incorporación de deuterio de 90 %), al menos 6,333.3 (incorporación de deuterio de 95 %), al menos 6,466.7 (incorporación de deuterio de 97 %), al menos 6,600 (incorporación de deuterio de 99 %) o al menos 6,633.3 (incorporación de deuterio de 99.5 %).

Terapias combinadas

Un aspecto descrito en la presente descripción proporciona métodos para tratar la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR mediante el uso de cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tal como, por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional.

En algunas modalidades, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

En algunas modalidades, el agente terapéutico adicional es un antibiótico. Los antibióticos ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen tobramicina, que incluye el polvo inhalado de tobramicina (TIP), azitromicina, aztreonam, que incluye la forma en aerosol del aztreonam, amikacina, que incluye las formulaciones liposomales de esta, ciprofloxacina, que incluye formulaciones adecuadas para administración por inhalación de esta, levoflaxacina, que incluye formulaciones en aerosol de esta y combinaciones de dos antibióticos, por ejemplo, fosfomicina y tobramicina.

En algunas modalidades, el agente adicional es un mucolito. Los mucolitos ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen Pulmozyme®.

En algunas modalidades, el agente adicional es un broncodilatador. Los broncodilatadores ilustrativos incluyen albuterol, sulfato de metaprotenerol, acetato de pirbuterol, salmeterol o sulfato de tetrabulina.

En algunas modalidades, el agente adicional es un agente antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Tales agentes ilustrativos útiles en la presente descripción incluyen ibuprofeno, ácido docosahexanoico (DHA), sildenafilo, glutatión inhalado, pioglitazona, hidroxicloroquina o simavastatina.

En algunas modalidades, el agente adicional es un agente nutricional. Los agentes nutricionales ilustrativos incluyen pancrelipasa (reemplazo de enzima pancreática), que incluye Pancrease®, Pancreacarb®, Ultrase®, o Creon®, Liprotomase® (anteriormente, Trizytek®), Aquadeks® o inhalación de glutatión. En algunas modalidades, el agente nutricional adicional es pancrelipasa.

En algunas modalidades, al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un modulador del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de potenciadores del CFTR. En algunas modalidades, el potenciador se selecciona de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se elige entre correctores de CFTR. En algunas modalidades, los correctores se seleccionan de lumacaftor, tezacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se elige de (a) tezacaftor, lumacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o (b) ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Por tanto, en algunas modalidades, las terapias combinadas proporcionadas en la presente descripción comprenden (a) un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-

38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y (b) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; o (c) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En otras modalidades, las terapias combinadas proporcionadas en la presente descripción comprenden (a) al menos un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (b) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este; y (c) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En aún otras modalidades, las terapias combinadas proporcionadas en la presente descripción comprenden (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; (b) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o (c) al menos un compuesto seleccionado de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de tezacaftor y

sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto IIIs-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de lumacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de ivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5] nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto

elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos. En

algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, and IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

Cada uno de los compuestos de la descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), pueden administrarse independientemente una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuesto III-1 a III-25, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II,

III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-

6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, al menos un compuesto elegido de tezacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y al menos un

compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de lumacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo [12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una o dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos un compuesto elegido de lumacaftor y

derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, se administran una o dos veces al día.

Los compuestos de la descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), así como también compuestos moduladores del CFTR adicionales, tales como, por ejemplo, tezacaftor, lumacaftor, ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden administrarse en una sola composición farmacéutica o en composiciones farmacéuticas separadas. Tales composiciones farmacéuticas pueden administrarse una vez al día o múltiples veces al día, tal como dos veces al día. Como se usa en la presente, la frase de que una cantidad dada de API (por ejemplo, tezacaftor, lumacaftor, ivacaftor, deutivacaftor (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos) se administra una o dos veces al día o por día significa que dicha cantidad dada se administra por dosificación una o dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una segunda composición farmacéutica; y al menos un compuesto elegido de

ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en una primera composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de

estos se administran en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en una primera composición farmacéutica; y al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran en una segunda composición farmacéutica. En algunas modalidades, la segunda composición farmacéutica comprende la mitad de una dosis diaria de dicho al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este, y la otra mitad de la dosis diaria de dicho al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este se administra en una tercera composición farmacéutica.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, al menos un compuesto elegido de tezacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de estos se administran en una primera composición farmacéutica. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra al paciente dos veces al día. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra una vez al día. En algunas modalidades, la primera composición farmacéutica se administra una vez al día y, cuando la primera composición comprende ivacaftor, una segunda composición que comprende solo ivacaftor se administra una vez al día.

Cualquier composición farmacéutica adecuada puede usarse para compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, tezacaftor, ivacaftor, deutivacaftor, lumacaftor y tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para tezacaftor y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos WO 2011/119984 y WO 2014/014841, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para ivacaftor y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos núms. WO 2007/134279, WO 2010/019239, WO 2011/019413, WO 2012/027731 y WO 2013/130669, y algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para deutivacaftor y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos núms. US 8,865,902, US 9,181,192, US 9,512,079, WO 2017/053455 y WO 2018/080591, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia. Algunas composiciones farmacéuticas ilustrativas para lumacaftor y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden encontrarse en los documentos núms. WO 2010/037066, WO 2011/127421 y WO 2014/071122, todos los cuales se incorporan en la presente descripción como referencia.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto novedoso de la descripción (por ejemplo, un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), y al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional. En algunas modalidades,

el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un modulador del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un corrector del CFTR. En algunas modalidades, el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional es un potenciador del CFTR. En algunas modalidades, la composición farmacéutica comprende al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y al menos dos ingredientes farmacéuticos activos adicionales, uno de los cuales es un corrector del CFTR y uno de los cuales es un potenciador del CFTR.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto elegido de tezacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este, y (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto elegido de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y (c) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos

compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, (c) al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, (c) al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto elegido de tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, (c) al menos un compuesto elegido de (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (b) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-

tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (c) al menos un compuesto elegido de lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos, y (d) al menos un portador farmacéuticamente aceptable.

Cualquier composición farmacéutica descrita en la presente descripción puede comprender al menos un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, el al menos un portador farmacéuticamente aceptable se elige de vehículos farmacéuticamente aceptables y adyuvantes farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades, el al menos uno farmacéuticamente aceptable se elige de rellenos, desintegrantes, surfactantes, aglutinantes y lubricantes farmacéuticamente aceptables.

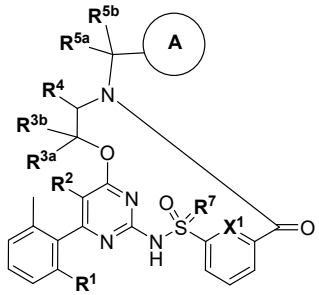
Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción son útiles para tratar la fibrosis quística y otras enfermedades mediadas por CFTR.

Como se describió anteriormente, las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción pueden comprender además opcionalmente al menos un portador farmacéuticamente aceptable. El al menos un portador farmacéuticamente aceptable pueden elegirse de adyuvantes y vehículos. Al menos un portador farmacéuticamente aceptable, como se usa en la presente descripción, incluye todos y cada uno de los solventes, diluyentes, otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión, auxiliares de suspensión, agentes activos de superficie, agentes isotónicos, agentes espesantes, agentes emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos y lubricantes, según se adapte a la forma de dosificación particular conveniente. Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, 21.ª edición, 2005, ed. D.B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia, y *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, eds. J. Swarbrick y J. C. Boylan, 1988-1999, Marcel Dekker, Nueva York describen diversos portadores usados en la formulación de composiciones farmacéuticas y técnicas conocidas para la preparación de estas. Excepto en la medida en que cualquier portador convencional es incompatible con los compuestos de esta descripción, tal como por ejemplo, mediante la producción de algún efecto biológico indeseable o mediante la interacción de cualquier otra manera de una manera perjudicial con cualquier otro(s) componente(s) de la composición farmacéutica se contempla que su uso esté dentro de alcance de esta descripción. Los ejemplos no limitantes de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, pero no se limitan a, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas (tales como seroalbúmina humana), sustancias amortiguadoras (tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico y sorbato de potasio), mezclas parciales de glicéridos de

ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales y electrolitos (tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato de sodio, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio y sales de zinc), sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, lanolina, azúcares (tales como lactosa, glucosa y sacarosa), almidones (tales como almidón de maíz y almidón de papa), celulosa y sus derivados (tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa), tragacanto en polvo, malta, gelatina, talco, excipientes (tales como manteca de cacao y ceras para supositorios), aceites (tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soya), glicoles (tales como propilenglicol y polietilenglicol), ésteres (tales como oleato de etilo y laurato de etilo), agar, agentes amortiguadores (tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio), ácido algínico, agua libre de pirógenos, solución salina isotónica, solución de Ringer, alcohol etílico, soluciones amortiguadoras de fosfato, lubricantes no tóxicos compatibles (tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio), agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, agentes perfumantes, conservantes y antioxidantes.

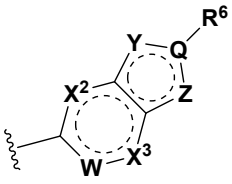
LISTA DE MODALIDADES ILUSTRATIVAS

1. Un compuesto de Fórmula I:



Fórmula I

tautómeros de este, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo A es  ;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CH-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N- y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);

- fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
- heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
- silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

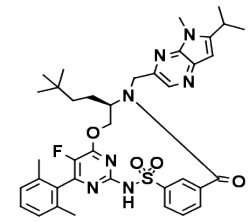
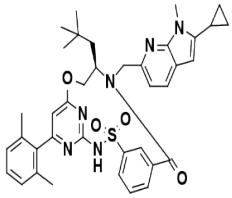
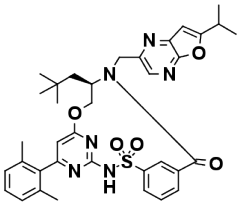
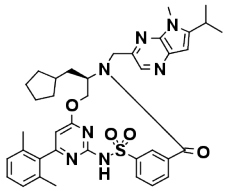
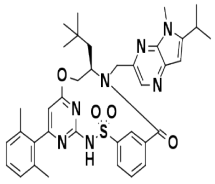
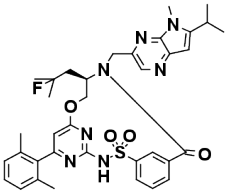
R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

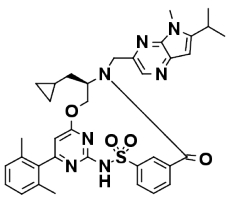
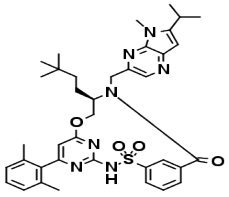
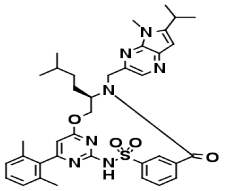
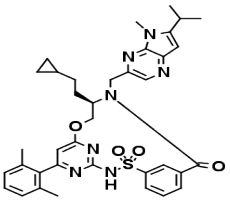
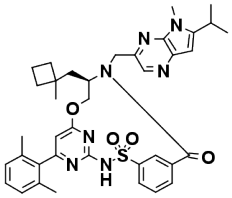
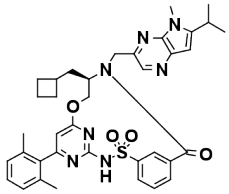
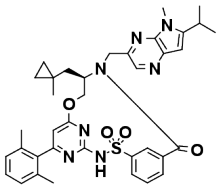
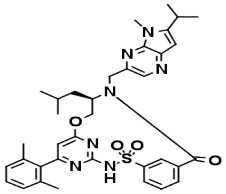
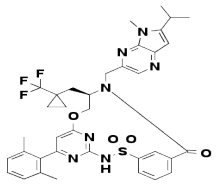
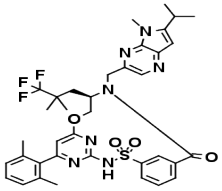
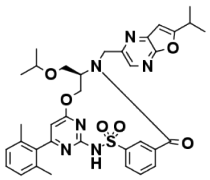
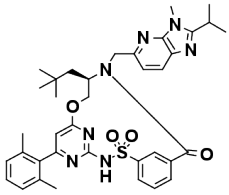
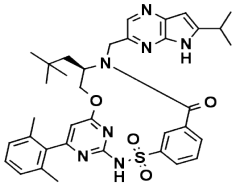
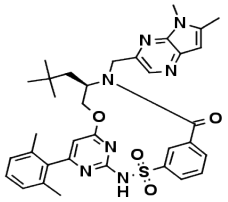
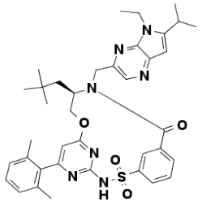
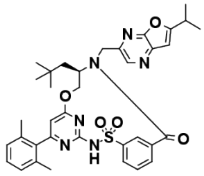
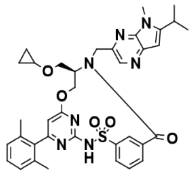
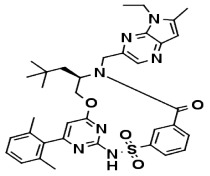
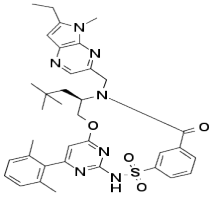
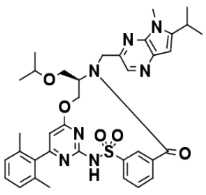
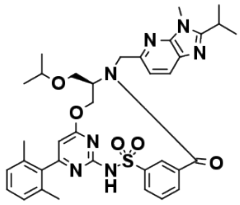
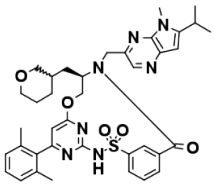
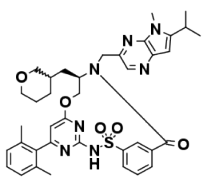
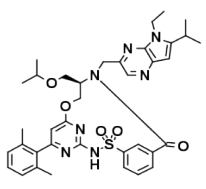
R^6 se selecciona de halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno); y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

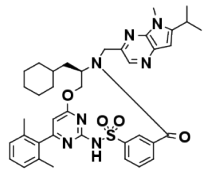
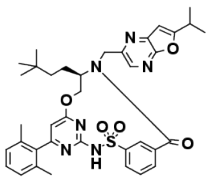
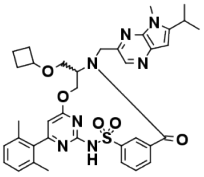
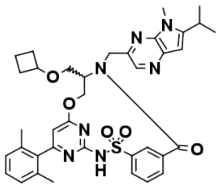
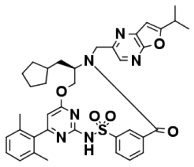
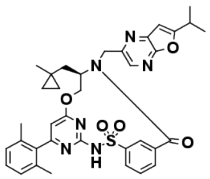
R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8;

con la condición de que en donde el compuesto de Fórmula I no se seleccione de:

 P1	 P2	 P3
 P4	 P5	 P6

P7 	P8 	P9 
P10 	P11 	P12 
P13 	P14 	P15 
P16 	P17 	P18 
P19 	P20 	P21 
P22 	P23 	P24 
P25 	P26 	P27 
P28 	P29 	P30 

P31 	P32 	P33 
P34 	P35 	P36 

y tautómeros, derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

2. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde R1 se selecciona de alquilo C1-C4.

3. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde R1 es CH_3.

4. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde R^2 se selecciona de: hidrógeno, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4.

5. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 4, en donde R^2 se selecciona de: hidrógeno y alquilo C_1-C_4.

6. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde R^2 se selecciona de: hidrógeno y metilo.

7. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7.

8. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde R^{3a} y R^{3b} son hidrógeno.

9. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo y alcoxi C_1-C_4.

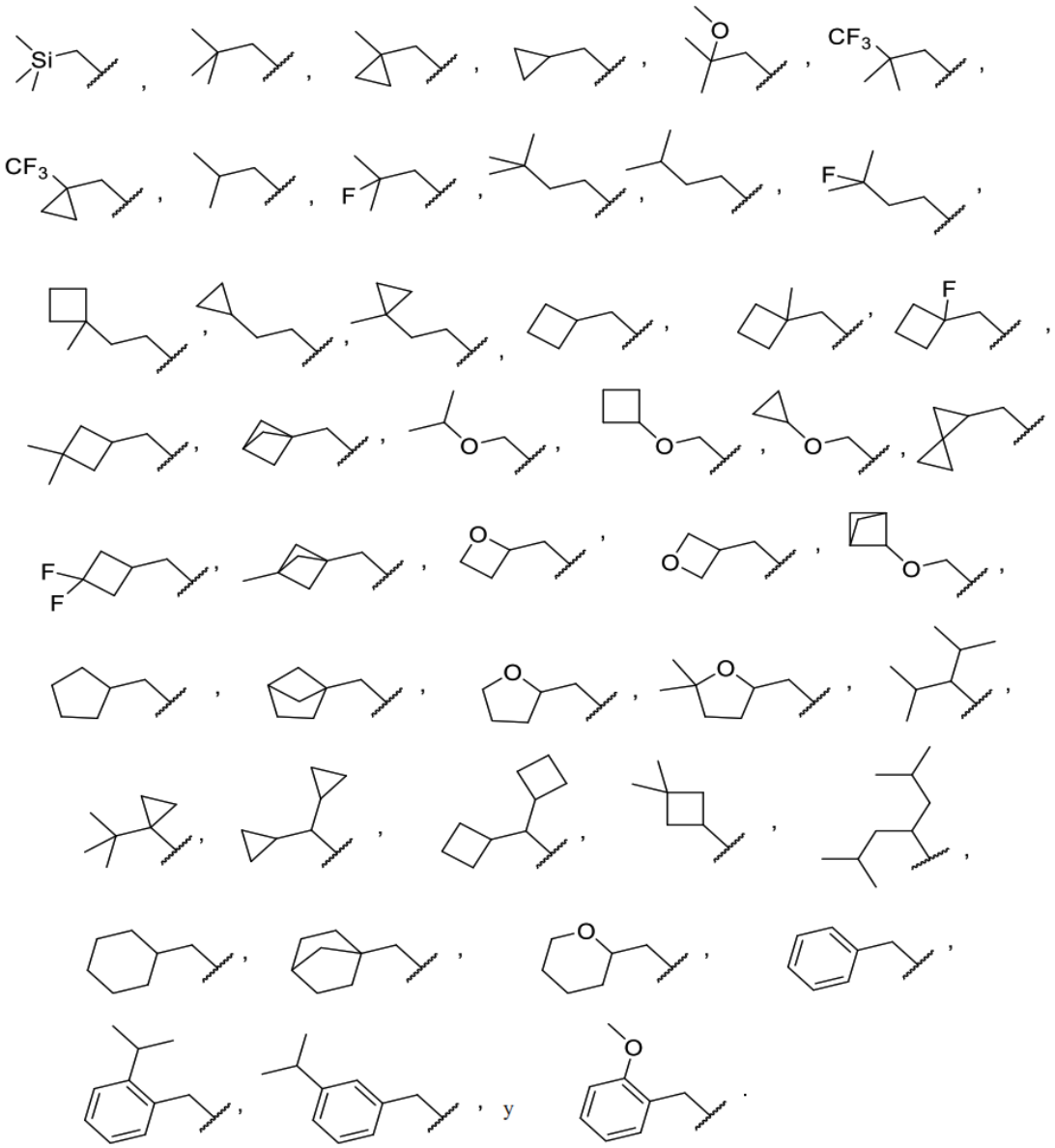
10. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_4 sustituido con cicloalquilo C_3-C_5.

11. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_4 sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de cicloalquilo C_3-C_5 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de halógeno, haloalquilo y alquilo C_1-C_4).

12. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido con fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4, alcoxi C_1-C_4, halógeno y haloalquilo).

13. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con un heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo y alquilo C_1-C_4).

14. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 8, en donde R^4 se selecciona de:



15. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1-14, en donde R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_7.

16. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1-15, en donde R^{5a} y R^{5b} son hidrógeno.

17. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4, haloalquilo y halógeno)

18. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4).

19. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C_1-C_4, halógeno, -OH, oxo, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$).

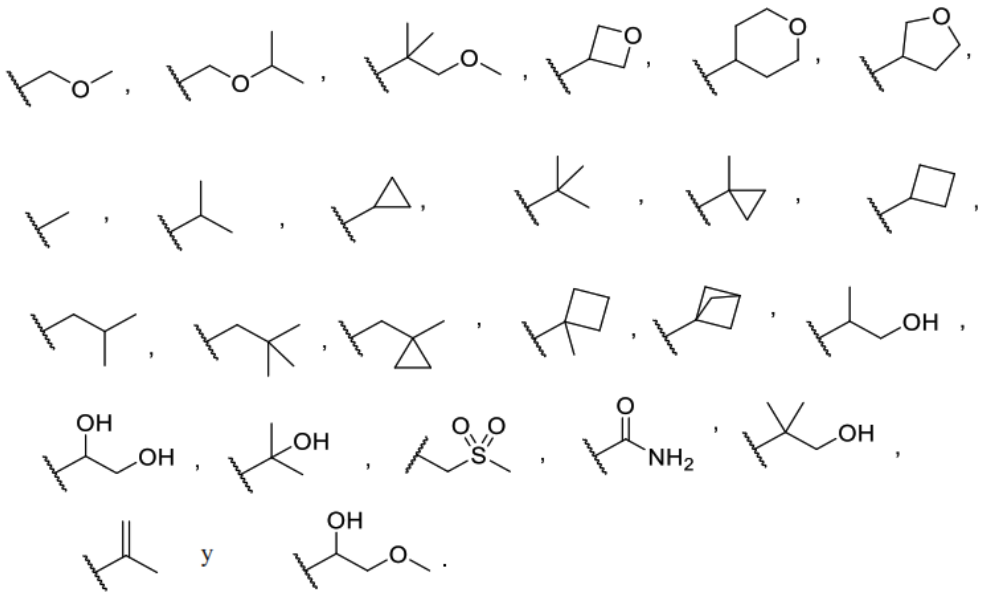
20. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_6 y cicloalquilo C_3-C_6.

21. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de alquilo C_1-C_4 (que puede estar opcionalmente sustituido con -OH) y cicloalquilo C_4 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4).

22. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de alquilo C_3 y cicloalquilo C_3 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_4).

23. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de cicloalquilo C_3 - C_4, opcionalmente sustituido con metilo.

24. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 16, en donde R^6 se selecciona de:

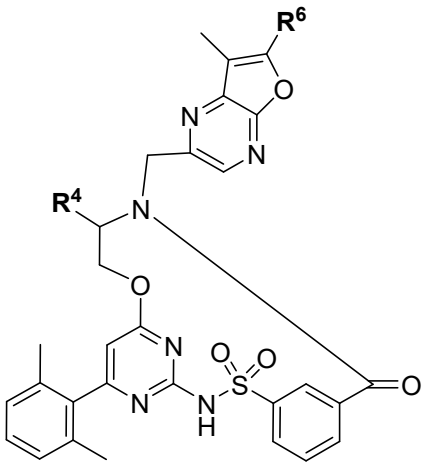


25. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde R^7 es O.

26. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde X^1 es C.

26. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde Q es C.

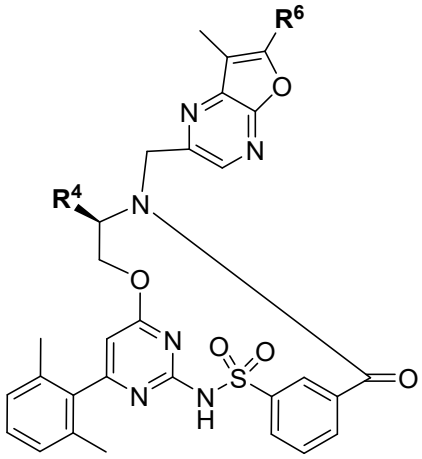
27. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ia:



Ia

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

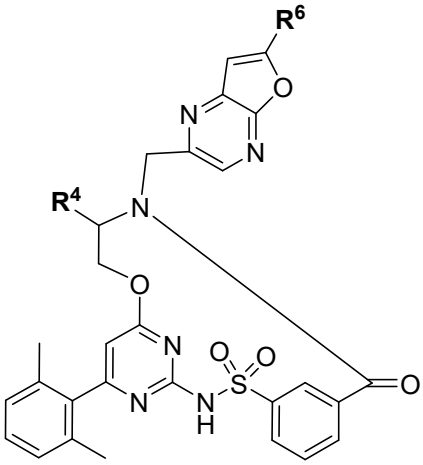
28. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ia(i):



Ia(i)

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

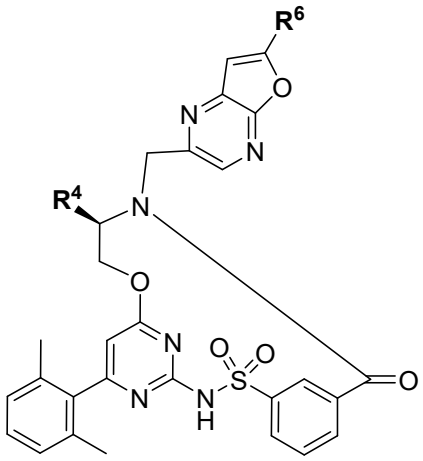
29. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ib:



Ib

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

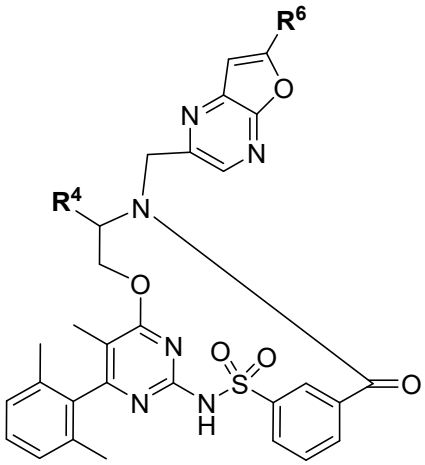
30. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ib(i):



Ib(i)

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

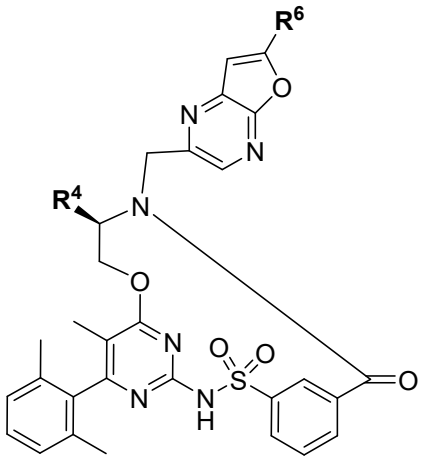
31. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ic:



Ic

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

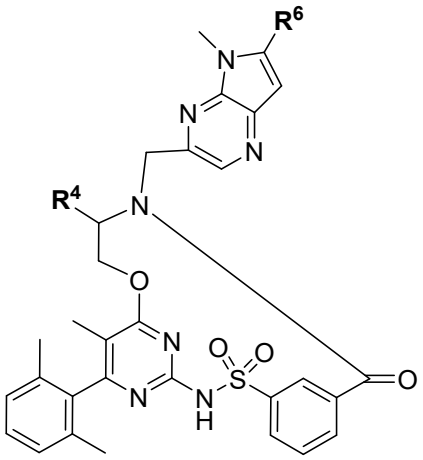
32. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ic(i):



Ic(i)

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

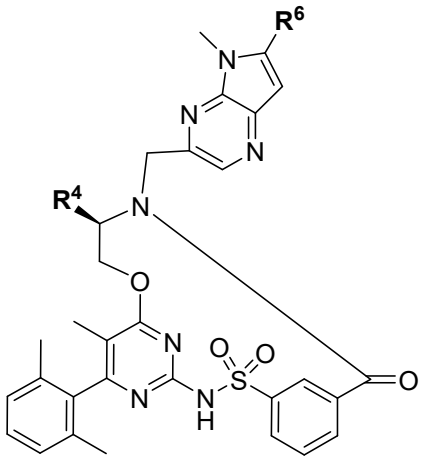
33. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Id:



Id

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

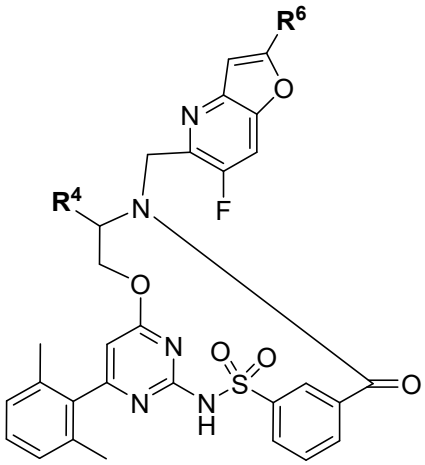
34. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de compuestos de Fórmula Id(i):



Id(i)

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

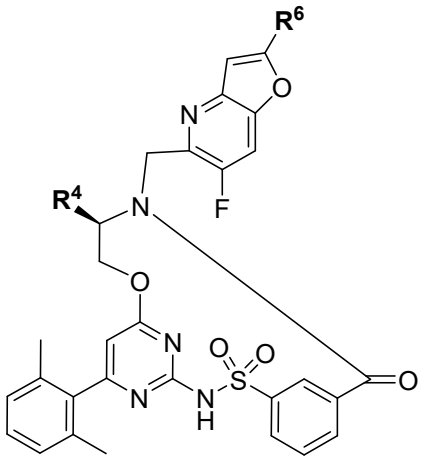
35. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ie:



Ie

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

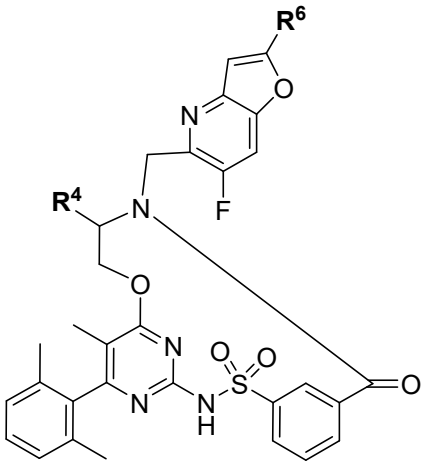
36. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula Ie(i):



Ie(i)

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

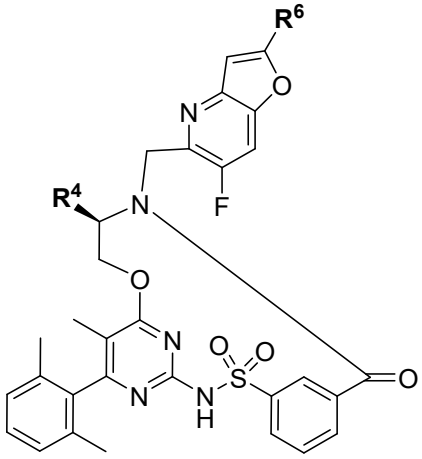
37. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula If:



If

y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

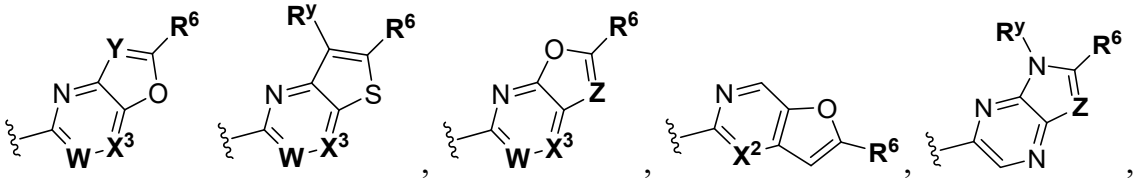
38. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, seleccionado de los compuestos de Fórmula If(i):



If(i)

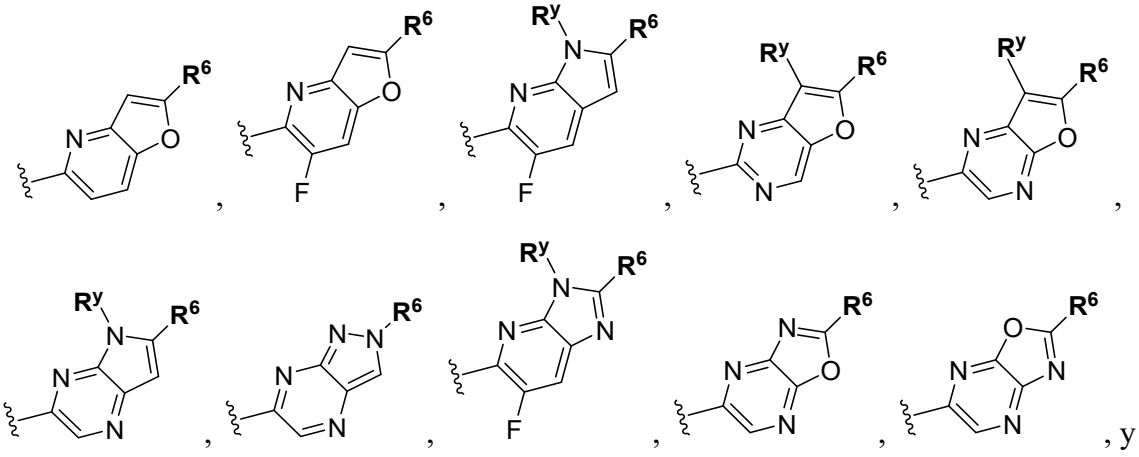
y tautómeros de estos, o derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

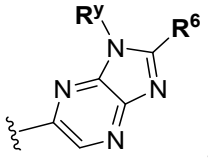
39. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde el Anillo A se selecciona de:



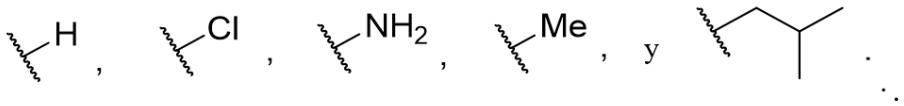
y en donde R^6, W, X^2, X^3, Y, R^y y Z, son como se definen en la modalidad 1.

40. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde el Anillo A se selecciona de:

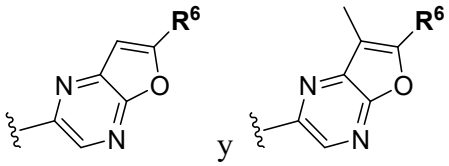



, en donde R^y y R^6 son como se definen en la modalidad 1.

41. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, 39 o 40, en donde R^y se selecciona de:



42. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de la modalidad 1, en donde el Anillo A se elige de:


y

, en donde R^6 son como se definen en la modalidad 1, y R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que está opcionalmente sustituido con metilo).

43. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 27-41, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6, opcionalmente sustituido con 1 a 3 halógenos.

44. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 27-41, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con alcoxi C_1-C_4.

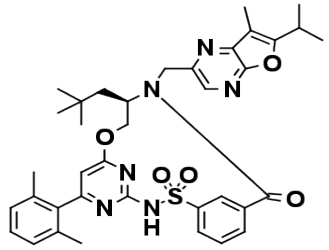
45. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 27-41, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que está opcionalmente sustituido con metilo).

46. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 27-41, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con un heterociclilo de 5 a 6 miembros.

47. El compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de una cualquiera de las modalidades 27-41, en donde R^4 se selecciona de alquilo C_1-C_6 sustituido con O-cicloalquilo C_3-C_6.

48. Un compuesto seleccionado de los Compuestos I-1 a I-265, tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

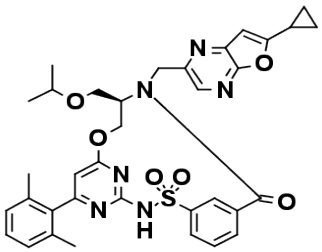
49. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-4:



I-4

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

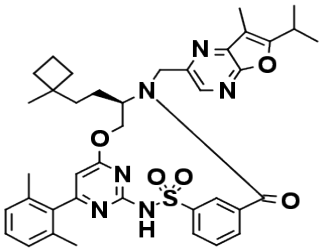
50. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-23:



I-23

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

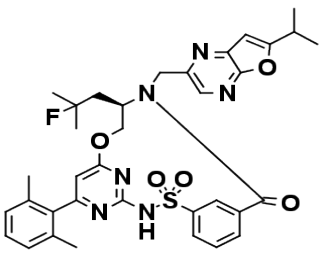
51. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-34:



I-34

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

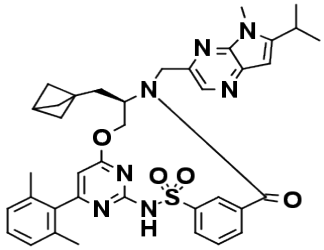
52. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-35:



I-35

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

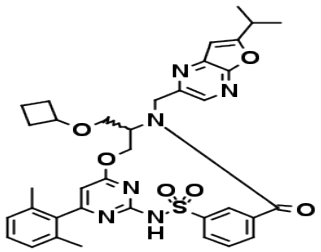
53. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-40:



I-40

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

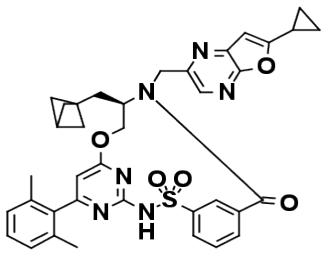
54. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-49:



I-49

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

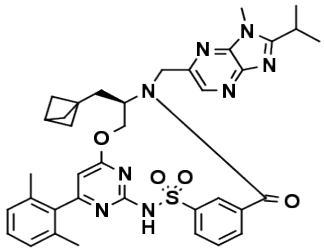
55. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-52:



I-52

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

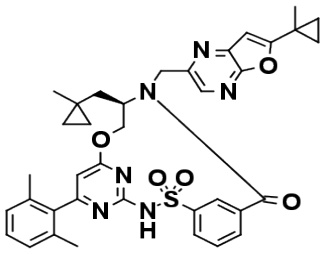
56. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-88:



I-88

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

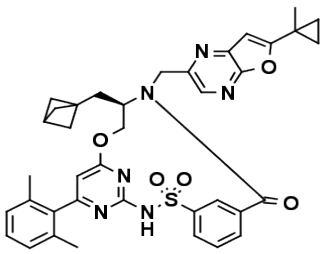
57. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-96:



I-96

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

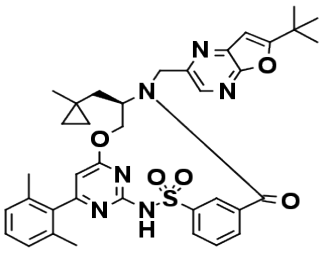
58. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-97:



I-97

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

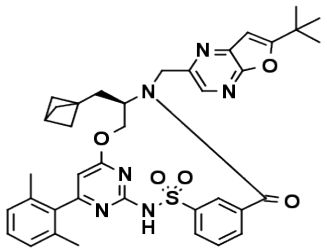
59. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-98:



I-98

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

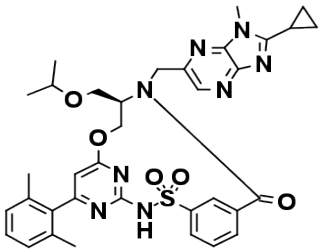
60. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-99:



I-99

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

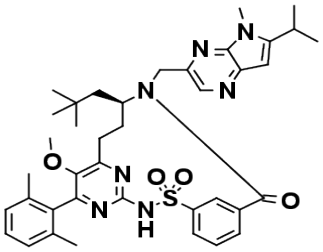
61. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-139:



I-139

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

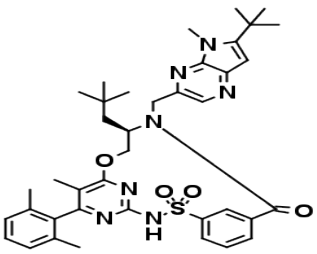
62. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-158:



I-158

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

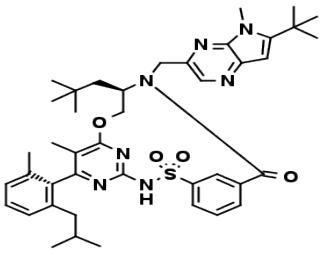
63. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-188:



I-188

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

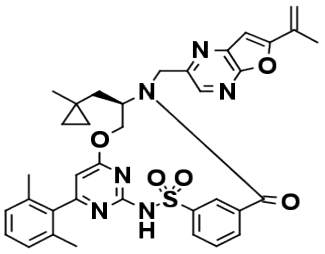
64. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-206:



I-206

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

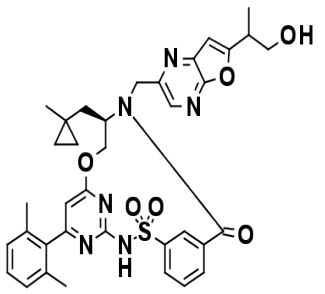
65. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-255:



I-255

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

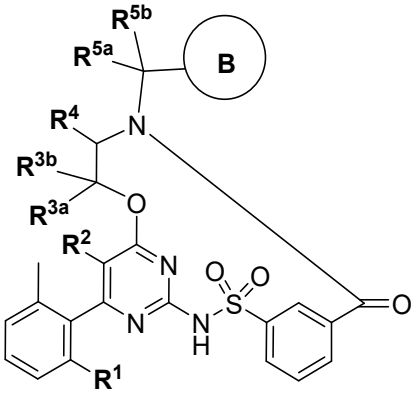
66. El compuesto de acuerdo con la modalidad 48, seleccionado del Compuesto I-256:



I-256

y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

67. Un compuesto de Fórmula II:



Fórmula II

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo B es un heteroarilo de 6 miembros, opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de

- halógeno
- heterociclilo de 4 a 10 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, oxo, alquilo C_1-C_4)
- $N(R^x)_2$, en donde R^x se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, haloalquilo C_1-C_4 y alquilo C_1-C_4)
- alquilo C_1-C_4 (opcionalmente sustituido con cicloalquilo C_3-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de halógeno, OH))

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_4-C_6);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_2;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

◆ cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y

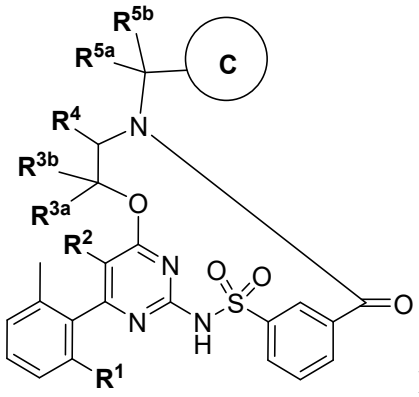
◆ alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:

- cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- haloalquilo C_1-C_8;
- fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
- alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
- heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
- silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

y en donde el compuesto de Fórmula II se selecciona de los Compuestos II-1 a II-38 y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

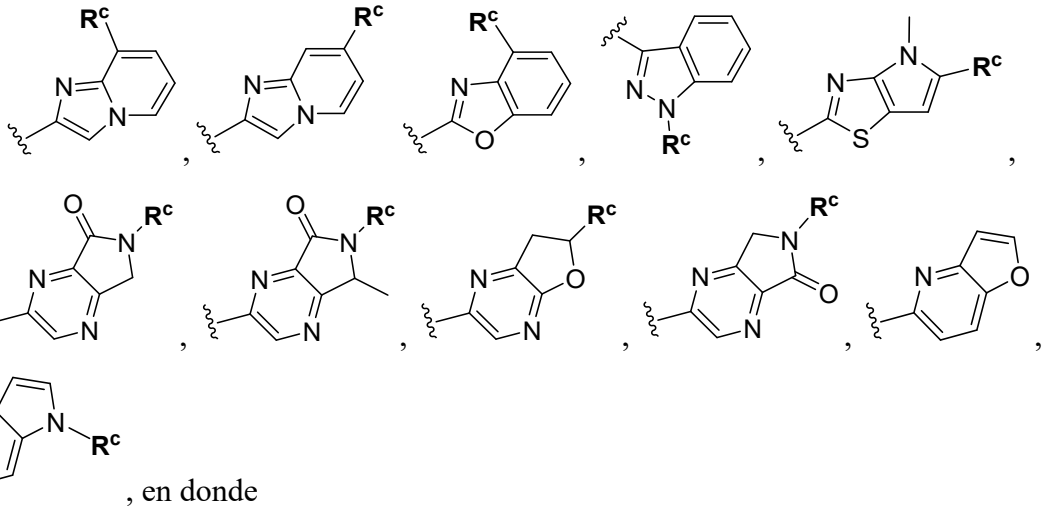
68. Un compuesto de Fórmula III:



Fórmula III

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El Anillo C se selecciona de:



, en donde

cada R^c se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, alquilo C_1-C_4 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH, halógeno y oxo) y alquenilo C_3-C_6;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_6 y alquilo C_1-C_6 (que puede estar opcionalmente sustituido con un cicloalquilo C_4-C_6);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_2, haloalquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_2;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un

cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

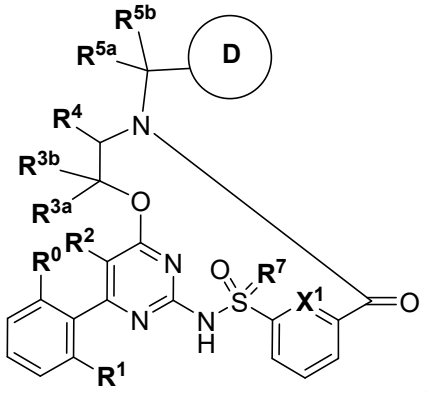
R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 y halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

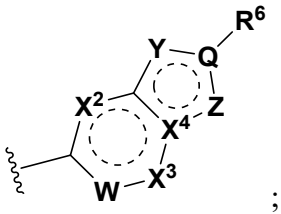
y en donde el compuesto de Fórmula III se selecciona de los Compuestos III-1 a III-25 y tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

69. Un compuesto de Fórmula IV:



Fórmula IV

o un tautómero de este, o un derivado deuterado del compuesto o tautómero, o una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los anteriores, en donde:

El anillo D es  ;

Q se selecciona de -C- y -N-;

W se selecciona de -CH-, -C(F)-, -C(CF_3)- y -N-;

X^1, X^2 y X^3 se seleccionan cada uno independientemente de -CH- y -N-;

X^4 se selecciona de C y N;

Y se selecciona de -N-, -N(R^y)-, -C(R^y)- y -O-, en donde

R^y se selecciona de hidrógeno, halógeno, haloalquilo C_1-C_8, ciano, -NH_2, cicloalquilo C_3-C_6, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y alcoxi C_1-C_8), -NHC(O)Oalquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de -OH y halógeno);

Z se selecciona de -CR^z-, -O-, -S-, -S(O)-, -$S(O)_2$-, -N-, y -NR^z, en donde

R^z se selecciona de hidrógeno, halógeno y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con alcoxi C_1-C_8;

R^0 se selecciona de alquilo C_1-C_2;

R^1 se selecciona de: cicloalquilo C_3-C_6, alcoxi C_1-C_8, y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alcoxi C_1-C_8, cicloalquilo C_4-C_6, arilo C_5-C_6, heterociclilo de 4 a 6 miembros, y heteroarilo de 4 a 6 miembros);

R^2 se selecciona de: hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8;

R^{3a} y R^{3b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_8, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8 y alquilo C_1-C_8; y
- alquilo C_1-C_9, que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de:
  - -OH
  - cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - haloalquilo C_1-C_8;
  - -O-cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno, y haloalquilo C_1-C_8);
  - fenilo (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8, halógeno y haloalquilo C_1-C_8);
  - alcoxi C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6, y fenilo; o que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno);
  - heterociclilo de 4 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de halógeno, haloalquilo C_1-C_8, alquilo C_1-C_8 y alcoxi C_1-C_8); y
  - silicio (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 grupos seleccionados independientemente de alquilo C_1-C_8, alcoxi C_1-C_8 y haloalquilo C_1-C_8);

R^{5a} y R^{5b} se seleccionan independientemente de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), alcoxi C_1-C_8 (que puede estar

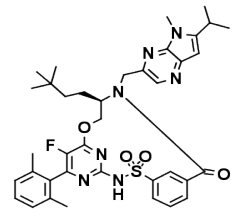
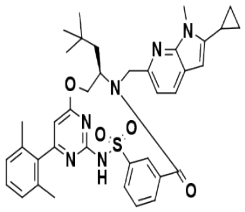
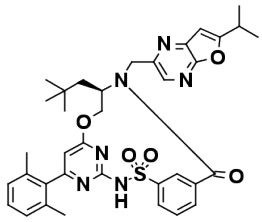
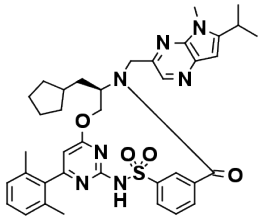
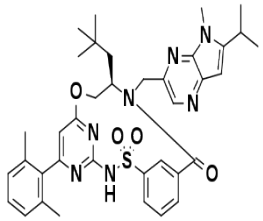
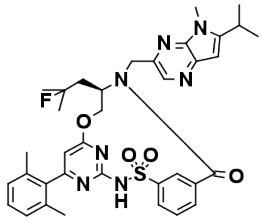
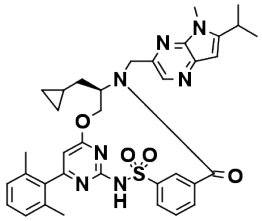
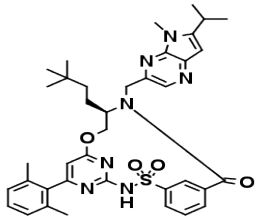
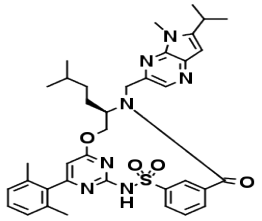
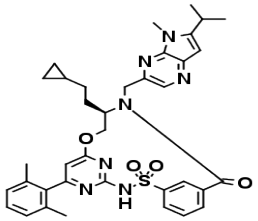
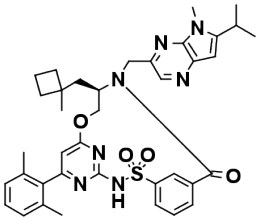
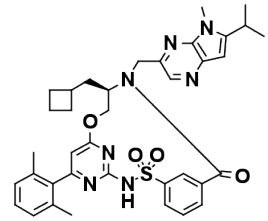
opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros), o pueden tomarse juntos para formar un grupo seleccionado de oxo y cicloalquilo C_3-C_7 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1-2 grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, oxo, alquilo C_1-C_4, haloalquilo C_1-C_4, cicloalquilo C_3-C_6, arilo C_5-C_6 y heterociclilo de 3-6 miembros);

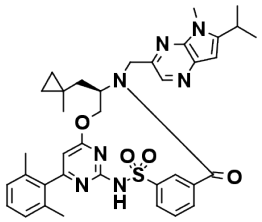
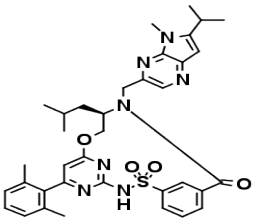
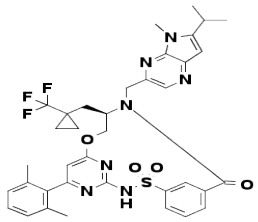
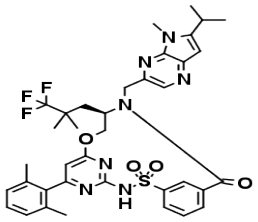
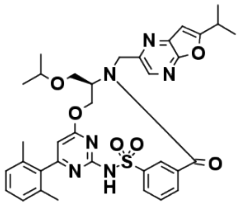
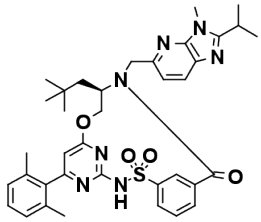
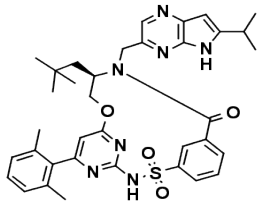
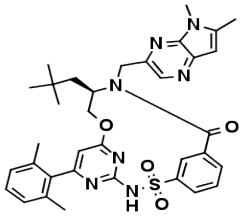
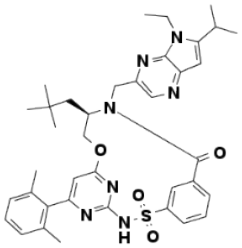
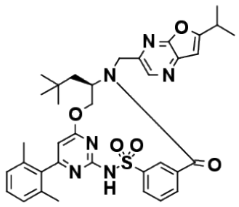
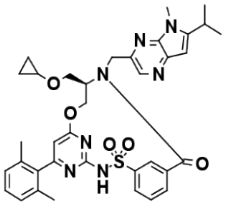
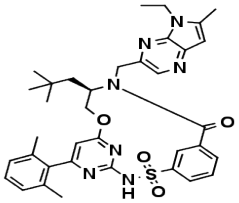
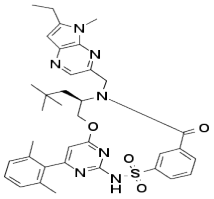
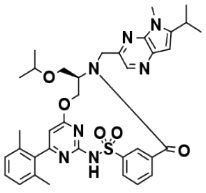
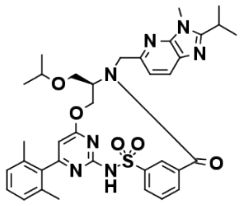
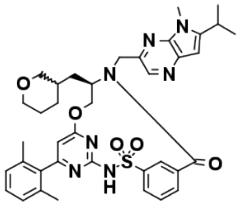
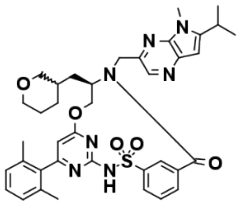
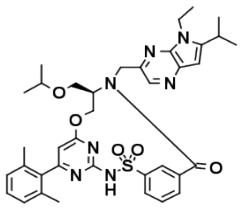
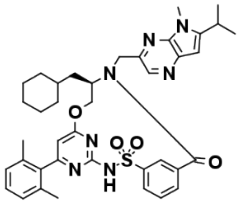
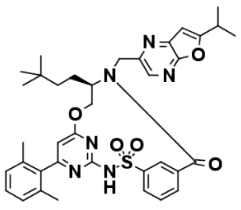
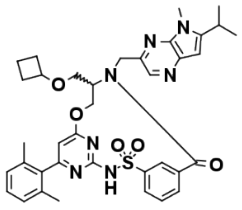
R^6 se selecciona de hidrógeno, ciano, halógeno, heterociclilo de 4 a 6 miembros, heteroarilo de 5 a 6 miembros (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_8), cicloalquilo C_3-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con un grupo seleccionado de alquilo C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8 y halógeno), fenilo y alquilo C_1-C_8 (que puede estar opcionalmente sustituido con 1 a 2 grupos seleccionados independientemente de alcoxi C_1-C_8, haloalquilo C_1-C_8, halógeno, oxo, -OH, $-NH_2$ y $-SO_2CH_3$); y

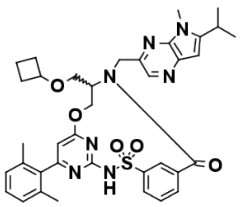
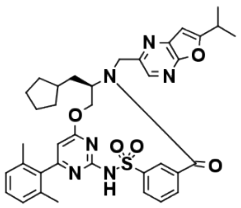
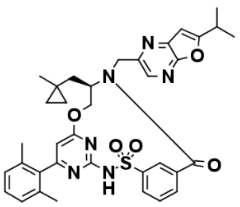
R^7 se selecciona de O y NR, en donde

R se selecciona de hidrógeno y alquilo C_1-C_8

con la condición de que en donde el compuesto de Fórmula IV no se seleccione de:

 P1	 P2	 P3
 P4	 P5	 P6
 P7	 P8	 P9
 P10	 P11	 P12

 P13	 P14	 P15
 P16	 P17	 P18
 P19	 P20	 P21
 P22	 P23	 P24
 P25	 P26	 P27
 P28	 P29	 P30
 P31	 P32	 P33

 P34	 P35	 P36

y tautómeros, derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos.

70. Un compuesto seleccionado de los Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de los compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

71. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 70.

72. El método de la modalidad 71, en donde el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 70 se administra en combinación con al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional.

73. El método de la modalidad 72, en donde el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos y agentes antiinflamatorios.

74. El método de la modalidad 72, en donde el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se selecciona de potenciadores de CFTR.

75. El método de la modalidad 74, en donde el potenciador de CFTR se selecciona de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6R)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

76. El método de la modalidad 72, en donde el al menos un ingrediente farmacéutico activo adicional se elige de correctores de CFTR.

77. El método de la modalidad 76, en donde el corrector se selecciona de lumacaftor, tezacaftor, y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

78. Un método para tratar la fibrosis quística que comprende administrar una terapia combinada que comprende:

(a) un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores; y

(b) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o

(c) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

79. Un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 70 para usar en el tratamiento de la fibrosis quística.

80. Un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores para usar en el tratamiento de la fibrosis quística en combinación con

(a) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o

(b) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

81. Uso de un compuesto, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 70 en la fabricación de un medicamento para tratar la fibrosis quística.

82. Uso de un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados

de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores en la fabricación de un medicamento para tratar la fibrosis quística en combinación con

(a) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o

(b) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

83. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto, tautómero, derivado deuterado, o sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con una cualquiera de las modalidades 1 a 70 y un portador farmacéutico.

84. Una composición farmacéutica que comprende

(a) un compuesto seleccionado de compuestos de Fórmula I, Ia, Ia(i), Ib, Ib(i), Ic, Ic(i), Id, Id(i), Ie, Ie(i), If, If(i), II, III, y IV, Compuestos I-1 a I-265, Compuestos II-1 a II-38, Compuestos III-1 a III-25, Compuestos IV-1 a IV-106, tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores;

(b) al menos un compuesto seleccionado de tezacaftor, lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y/o

(c) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor, (6R,12R)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol, (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

EJEMPLOS

I. Lista de abreviaturas

ACN: Acetonitrilo

Boc_2O: Dicarbonato de di-*terc*-butilo

CDMT: 2-Cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina

Cmpt: Compuesto

DBU: 1,8-Diazabiciclo(5.4.0)undec-7-eno

DCM: Diclorometano

DI: Desionizado

DIEA: (DIPEA, DiPEA): *N,N*-diisopropiletilamina

DMA: *N,N*-dimetilacetamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DMSO: Dimetil sulfóxido

EA: Acetato de etilo

éter dietílico: Éter dietílico

EtOAc: Acetato de etilo

EtOH: Etanol

CG: Cromatografía de gases

GCMS: Cromatografía de gases espectrometría de masas

HATU: hexafluorofosfato de 1-[Bis(dimetilamino)metilen]-1*H*-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio 3-óxido

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

IPA: Isopropanol

LAH: Hidruro de litio y aluminio

LC: Cromatografía líquida

LCMS: Cromatografía líquida espectrometría de masas

LCMS Rt: Tiempo de retención LCMS

MeCN: Acetonitrilo

MeOH: Metanol

MTBE: Éter metil *terc*-butílico

MeTHF o 2-MeTHF: 2-Metiltetrahidrofurano

NMP: *N*-Metil-2-pirrolidona

NMM: *N*-Metilmorfolina

Pd(dppf)Cl_2: [1,1′-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)

RBF: matraz de parte inferior redondo

ta, TA: Temperatura ambiente

SFC: Cromatografía de líquidos supercrítica

TEA: Trietilamina

TFA: Ácido trifluoroacético

THF: Tetrahidrofurano

TLC: Cromatografía de capa fina

TMS: Trimetilsililo

T3P: Anhídrido de ácido propanofosfónico

UPLC: Cromatografía líquida de ultra rendimiento

Xantofos: 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno

II. Métodos generales

Los reactivos y los materiales iniciales se obtuvieron de fuentes comerciales a menos que se indique de cualquier otra manera y se usaron sin purificación.

Los espectros de RMN de protones y carbono se adquirieron en un espectrómetro Bruker Biospin DRX 400 MHz FTRMN que opera a una frecuencia de resonancia ^{1}H y ^{13}C de 400 y 100 MHz respectivamente, o en un espectrómetro de RMN de 300 MHz. Los espectros de protones y carbono unidimensionales se adquirieron mediante el uso de una sonda de observación de banda ancha (BBFO) con rotación de muestras de 20 Hz con una resolución digital de 0.1834 y 0.9083 Hz/Pt respectivamente. Todos los espectros de protones y de carbono se adquirieron con control de temperatura a 30 °C mediante el uso de secuencias de pulso estándares publicadas previamente y parámetros de procesamiento de rutina.

Los espectros de RMN (1D & 2D) también se registraron en un espectrómetro Bruker AVNEO de 400 MHz que opera a 400 MHz y 100 MHz respectivamente equipado con una sonda multinuclear de 5 mm.

Los espectros de RMN también se registraron en un instrumento de RMN Varian Mercury a 300 MHz para ^{1}H mediante el uso de un ángulo de pulso de 45 grados, un ancho espectral de 4,800 Hz y 28,860 puntos de adquisición. Los FID se rellenan con ceros hasta 32k puntos y se aplica una ampliación de línea de 0.3 Hz antes de la transformada de Fourier. Los espectros 19F RMN se registraron a 282 MHz mediante el uso de un ángulo de pulso de 30 grados, se adquirieron un ancho espectral de 100 kHz y 59,202 puntos. Los FID se rellenan con ceros hasta 64k puntos y se aplica una ampliación de línea de 0.5 Hz antes de la transformada de Fourier.

Los espectros de RMN también se registraron en un instrumento de RMN Bruker Avance III HD a 400 MHz para ^{1}H mediante el uso de un ángulo de pulso de 30 grados, un ancho espectral de 8,000 Hz y 128k puntos de adquisición. Los FID se rellenan con ceros hasta 256k puntos y se aplica una ampliación de línea de 0.3 Hz antes de la transformada de Fourier. Los espectros 19F

RMN se registraron a 377 MHz mediante el uso de un ángulo de pulso de 30 grados, se adquirió un ancho espectral de 89,286 Hz y 128k puntos. Los FID se rellenan con ceros hasta 256k puntos y se aplica una ampliación de línea de 0.3 Hz antes de la transformada de Fourier.

Los espectros de RMN también se registraron en un instrumento Bruker AC 250 MHz equipado con una: sonda QNP(H1/C13/F19/P31) de 5 mm (tipo: 250-SB, s#23055/0020) o en un instrumento Varian 500 MHz equipado con una sonda ID PFG 50-202/500 MHz de 5 mm (modelo/parte# 99337300).

III. Métodos analíticos de UPLC/HPLC generales

Método de LC A: UPLC analítica de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters (pn: 186002350) y una corrida de gradiente dual de 1-99 % de fase móvil B durante 3.0 minutos. Fase móvil A = H_2O (CF_3CO_2H 0.05 %). Fase móvil B = CH_3CN (CF_3CO_2H 0.035 %). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl, y temperatura de columna = 60 °C

Método de LC B: Columna Acquity UPLC BEH C_{18} (30 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters (pn: 186002349), y una corrida de gradiente doble de 1-99 % de fase móvil B durante 1.0 minuto. Fase móvil A = H_2O (CF_3CO_2H 0.05 %). Fase móvil B = CH_3CN (CF_3CO_2H 0.035 %). Régimen de flujo = 1.5 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl, y temperatura de columna = 60 ºC.

Método de LC C: UPLC de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters (pn: 186002350) y una corrida de gradiente doble de 30-99 % de fase móvil B durante 2.9 minutos. Fase móvil A = H_2O (CF_3CO_2H 0.05 %). Fase móvil B = CH_3CN (CF_3CO_2H 0.035 %). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl, y temperatura de columna = 60 ºC.

Método de LC D: Columna Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18} (50 x 4.6 mm) y una corrida de gradiente doble de 5 - 100 % de fase móvil B durante 12 minutos. Fase móvil A = agua (0.1 % CF_3CO_2H). Fase móvil B = acetonitrilo (0.1 % de CF_3CO_2H).

Método de LC E: Columna Merckmillipore Chromolith SpeedROD C_{18} (50 x 4.6 mm) y una corrida de gradiente doble de 5 - 100 % de fase móvil B durante 6 minutos. Fase móvil A = agua (0.1 % CF_3CO_2H). Fase móvil B = acetonitrilo (0.1 % de CF_3CO_2H).

Método de LC F: Kinetex Polar C_{18} 3.0 x 50 mm 2.6 µm, 6 min, 5-95 % de ACN en H_2O (0.1 % de ácido fórmico) 1.2 ml/min.

Método de LC G: Columna Acquity UPLC BEH C_{18} (50 × 2.1 mm, partícula de 1.7 μm) fabricada por Waters (pn: 186002350), y una corrida de gradiente doble de 1-30 % de fase móvil B durante 2.9 minutos. Fase móvil A = H_20 (CF_3CO_2H 0.05 %). Fase móvil B = CH_3CN (CF_3CO_2H 0.035 %). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 μl, y temperatura de columna = 60 °C

Método de LC H: water Cortex 2.7 μ C_{18} (3.0 mm x 50 mm), temperatura: 55 °C; Flujo: 1.2 ml/min; fase móvil: 100 % de agua con 0.1 % de ácido trifluoroacético (TFA), después 100 % de acetonitrilo con 0.1 % de ácido TFA, grad: 5 % hasta 100 % de B durante 4 min, con permanencia en B al 100 % durante 0.5 min, equilibrio a 5 % de B durante 1.5 min.

Método de LC I: UPLC Luna C_{18}(2) 50 x 3 mm 3 μm. corrida: 2.5 min. Fase móvil: Inicial H_2O al 95 % FA al 0.1 % / MeCN 5 % FA al 0.1 %, grad lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.3 min, mantener 1.2 min de CH_3CN al 95 % FA al 0.1 %,.T: 45 C, Flujo: 1.5 ml/min

Método de LC J: UPLC SunFire C_{18} 75 x 4.6 mm 3.5 μm, corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 95 % de H_2O + 0.1 % de FA/5 % de CH_3CN + 0.1 % de FA, gradiente lineal hasta 95 % de CH_3CN durante 4 min, mantener durante 2 min a 95 % de CH_3CN. T: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min

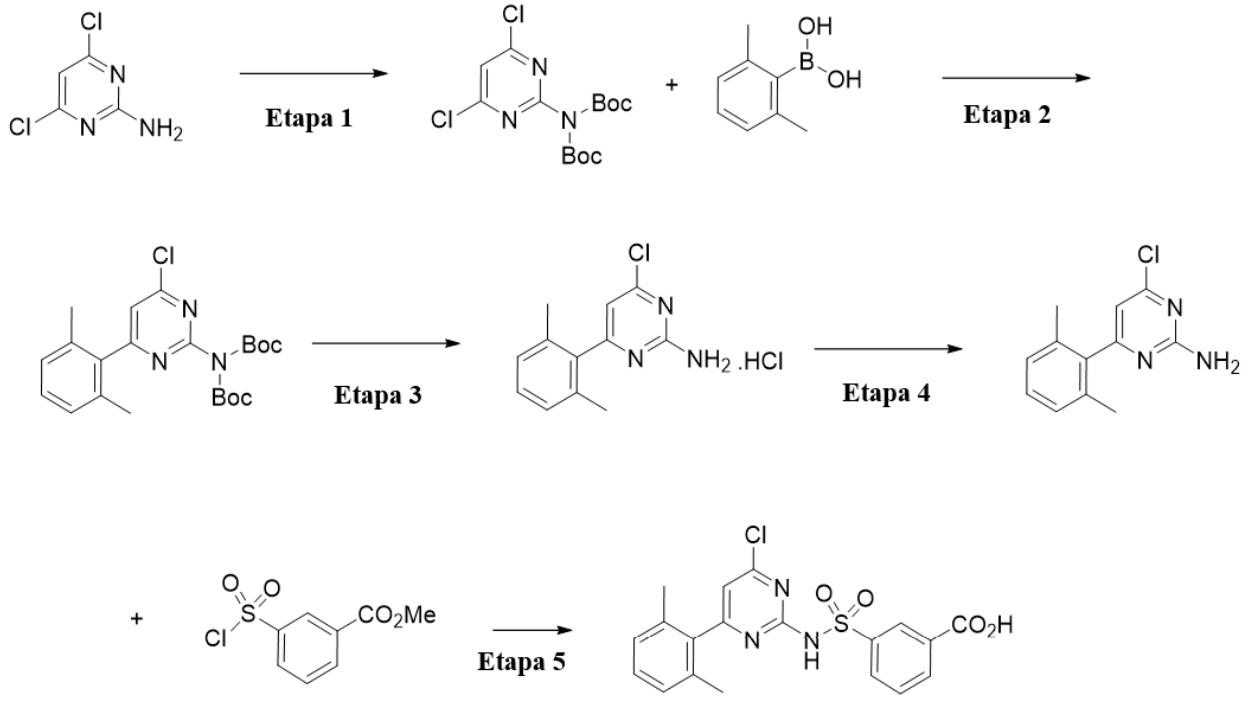
Método de LC K: XBridge C_{18} 4.6 x 75 mm, 5 μm, gradiente inicial a 95 % de NH_4HCO_3/5 % de MeCN durante 6 min corrida con un gradiente de equilibrio de 1 min de 0 hasta 3 min a 95 % de MeCN y contener durante 3 minutos. Flujo 1.5 ml/min.

Método de LC L: Luna C_{18} 3.0 x 50 mm 3.0 μM, Temp: 45 °C, Flujo: 2.0 ml/min, Tiempo de corrida: 3 minutos. Fase móvil: Inicial 95 % de H_2O (0.1 % de ácido fórmico) y 5 % de CH_3CN (0.1 % de FA) gradiente lineal hasta 95 % de CH_3CN (0.1 % de FA) durante 2.0 min, después mantener a 95 % de CH_3CN (0.1 % de FA) durante 1.0 min

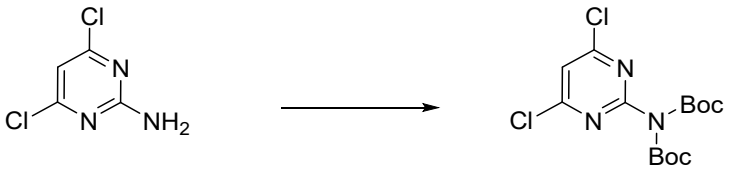
Método de LC M: UPLC-MS analítica de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC-MS BEH C_{18} (50 × 2.1 mm, tamaño de partícula de 1.7 μm) fabricada por Waters (pn: 186002350), y una corrida de gradiente doble de 1 % hasta 99 % de fase móvil B durante 5.0 minutos. Fase móvil A = agua (+ 0.05 % de ácido trifluoroacético). Fase móvil B = acetonitrilo (+ 0.035 % de ácido trifluoroacético). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 μl, y temperatura de columna = 60 °C.

IV. Síntesis de productos intermedios

Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

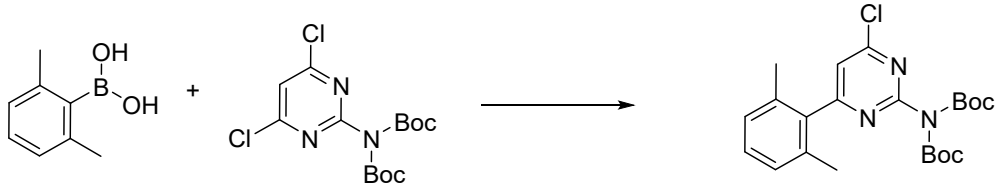


Etapa 1: N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



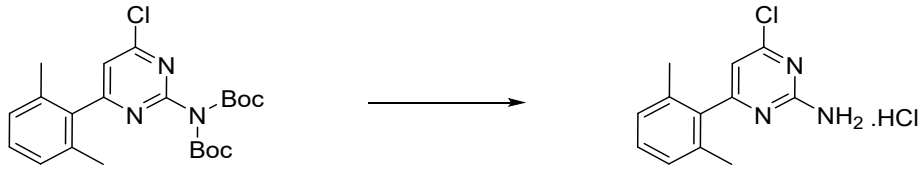
A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (300 g, 1.829 mol) en DCM (2.1 L) se añadió $(BOC)_2O$ (838 g, 3.840 mol) seguido de DMAP (5.6 g, 45.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió DMAP adicional (5.6 g, 45.84 mmol) y la reacción siguió en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se diluyó con agua (2.1 L) y se separó la fase orgánica. Se lavó la fase orgánica con agua (2.1 L), 2.1 L de salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró en Celite y se concentró al vacío, lo que proporcionó un aceite de color naranja claro con un sedimento en la suspensión. La mezcla se diluyó con ~500 ml de heptano y se filtró mediante el uso de un filtro M. El precipitado (SM) se lavó con 250 ml de heptano. El filtrado se concentró al vacío, lo que proporcionó un aceite de color naranja espeso, que se sedimentó con un sólido de un experimento previo y se cristalizó en reposo para proporcionar un sólido duro de color naranja. N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (645 g, 97 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 1.44 (s, 18H). ESI-MS *m/z* calc. 363.07526, encontrada 364.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos (método de LC A).

Etapa 2: N-terc-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo.



Todos los solventes se desgasificaron antes de usar. A una suspensión de N-terc-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo (88 g, 241.6 mmol) se le añadieron ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (aproximadamente 36.24 g, 241.6 mmol) y Cs_2CO_3 (aproximadamente 196.8 g, 604.0 mmol) en DME (704 ml) y agua (176 ml). Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (aproximadamente 8.839 g, 12.08 mmol) y la mezcla se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 80 ºC (reflujo) durante 1 h (sin SM restante). La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (704 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (704 ml). La fase orgánica se lavó con 700 ml de salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía en una columna de gel de sílice de 1,500 g, que eluyó con 0-30 % de EtOAc/hexanos. Las fracciones del producto (eluidas con EtOAc al 15 %) se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar el producto como un aceite transparente que cristalizó al reposar. *N-terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (81.3 g, 78 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.88 (s, 1H), 7.30 (dd, *J* = 8.2, 7.0 Hz, 1H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 2.03 (s, 6H), 1.38 (s, 18H). ESI-MS m/z calc. 433.17682, encontrada 434.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos (método de LC A).

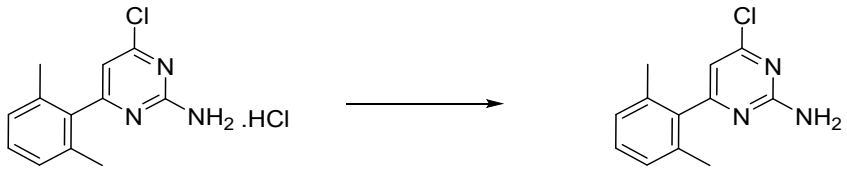
Etapa 3: 4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato)



N-terc-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil) pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (514.8 g, 915.9 mmol) se disolvió en diclorometano (4 L). Se añadió cloruro de hidrógeno en p-dioxano (1 L, 4 mol) y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El precipitado resultante se recogió por filtración al vacío y se secó al vacío para obtener clorhidrato de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (213.5 g, 64 %) como un sólido de color blanco (213.5 g,

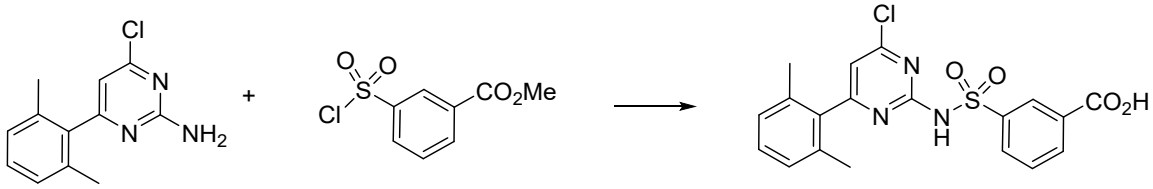
82 %). ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-6.91 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.08 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 233.072, encontrada 234.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos (método de LC C).

Etapa 4: 4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina



Se suspendieron 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato) (166 g, 614.5 mmol) y 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato) (30 g, 111.0 mmol) en DCM (2.5 L), se trataron con NaOH (725 ml de 1 M, 725.0 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se transfirió a un embudo de separación y se dejó en reposo durante la noche. La fase de DCM se separó y la fase acuosa con material insoluble se extrajo dos veces más con DCM (2 x 500 ml). Las fases de DCM combinadas color marrón se agitaron sobre sulfato de magnesio y carbón durante 1 hora, se filtraron y la solución amarilla se concentró hasta un volumen de ~ 500 ml. La solución se diluyó con heptano (750 ml) y se eliminó el DCM a presión reducida a 60 ºC, para dar una suspensión crema. Se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, se filtró, se lavó con heptano frío y se secó para dar 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (157 g, 91 %) como una crema sólida.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 - 7.14 (m, 3H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 2.06 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 233.07198, encontrada 234.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.45 minutos (método de LC A).

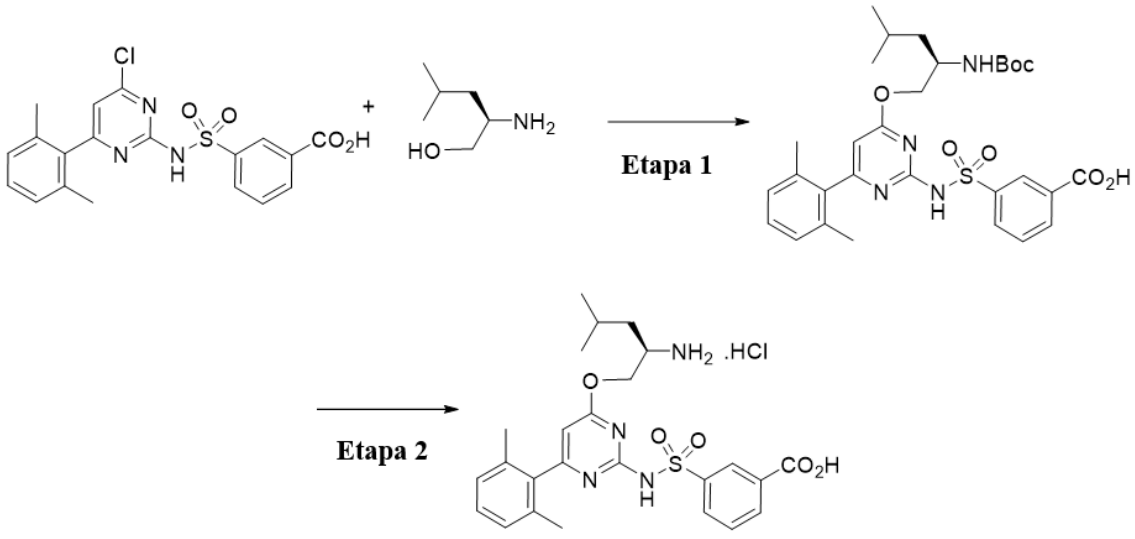
Etapa 5: ácido 3-[[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



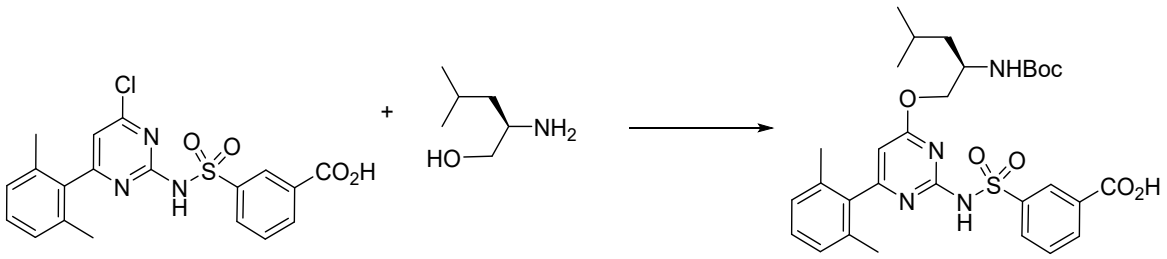
Se disolvió 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (235 g, 985.5 mmol) en MeTHF (2.3 L) y se enfrió en un baño de enfriamiento en agitación y en nitrógeno. A la solución fría de 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (347 g, 1.479 mol) se añadió en una porción (parece ligeramente endotérmica) y a la solución fría amarillo pálido se añadió una solución de 2-metil-butan-2-ol (sal de litio) (875 ml de 3.1 M, 2.712 mol) (en heptano) gota a gota durante 1.25 horas (exotérmica, temperatura interna de 0 a 10 °C). Se retiró el baño de enfriamiento y se agitó la solución verdosa durante 4 horas a temperatura ambiente. A la solución verdosa se le añadió HCl frío (2 L de 1.5 M,

3.000 mol), se separaron las fases y la fase orgánica se lavó una vez con agua (1 L) y una vez con salmuera (500 ml). Se volvieron a extraer las fases acuosas una vez con MeTHF (350 ml) y las fases orgánicas se combinaron. Esta solución amarilla de MeTHF de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (ESI-MS m/z calc. 431.07065, encontrada 432.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.81 minutos) se trató con NaOH (2.3 L de 2 M, 4.600 mol) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Las fases se separaron y la fase de NaOH se lavó dos veces con MeTHF (2 x 500 ml) y las fases orgánicas combinadas se extrajeron una vez con NaOH 2 M (1 x 250 ml). Las fases combinadas de NaOH se combinaron, se agitaron en un baño de enfriamiento y se acidificaron lentamente mediante adición de HCl (416 ml de 36 % p/p, 4.929 mol), a la vez que se mantenía la temperatura interna entre 10 y 20 ºC. Al final de la adición (pH ~5-6), se ajustó el pH final hasta 2-3 mediante la adición de ácido cítrico sólido. La suspensión pegajosa amarilla formada se agitó a temperatura ambiente durante la noche, para brindar una suspensión crujiente de color crema. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con abundante agua y se secó por succión durante 3 horas. El sólido se secó a presión reducida con fuga de nitrógeno a 45-50 °C durante 120 horas. El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (395 g, 96 %) se aisló como un sólido de color blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 417.055, encontrada 418.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos. (Método de LC A).

Ejemplo 2: Preparación de ácido [[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

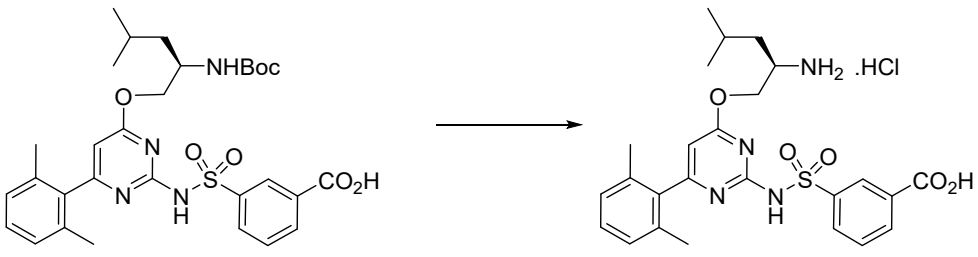


Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución en agitación de (2R)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (12.419 g, 105.97 mmol) en THF anhidro (200 ml) a temperatura ambiente en nitrógeno se añadió *terc*-butóxido de sodio (15.276 g, 158.95 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (22.14 g, 52.983 mmol). La mezcla de reacción se colocó sobre un baño de agua calentado previamente a 60 °C y se agitó durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió dicarbonato de di-*terc*-butilo (69.381 g, 317.90 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml). Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y la capa acuosa se acidificó a pH ~3 con ácido cítrico acuoso al 10 %. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron hasta un volumen residual de ~250 ml. El producto se precipitó en hexanos en exceso (750 ml) y se recogió mediante filtración al vacío. El sólido de color blanco obtenido se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetona 0-40 % (amortiguador de ácido acético al 0.15 %) en hexanos (amortiguador de ácido acético al 0.15 %) para proporcionar ácido 3-[[4-[(2R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20.73 g, 61 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS m/z calc. 598.2461, encontrada 599.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.85 minutos (método de LC D).

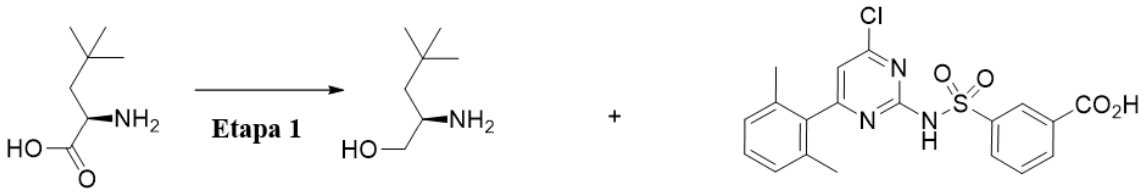
Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato)

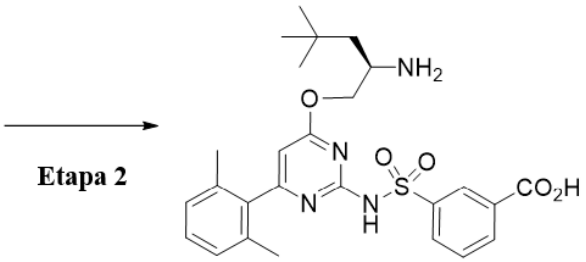


A una solución en agitación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20.73 g, 34.624 mmol) en DCM (200 ml) a

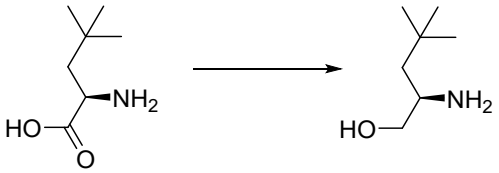
temperatura ambiente se añadió HCl (87 ml de solución 4 M en 1,4-dioxano, 346.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el sólido obtenido se trituró con éter dietílico (150 ml). Después de eliminar los volátiles, el producto se secó al vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(2R)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (19.68 g, 100 %) como un sólido de color blanco.^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 - 8.27 (m, 4H), 8.14 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.02 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.42 - 4.23 (m, 1H), 4.23 - 4.06 (m, 1H), 3.5-3.4 (m, 1H, solapado con agua), 2.01 (s, 6H), 1.82 - 1.31 (m, 3H), 1.02 - 0.78 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 498.1937, encontrada 499.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos (método de LC E).

Ejemplo 3: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico





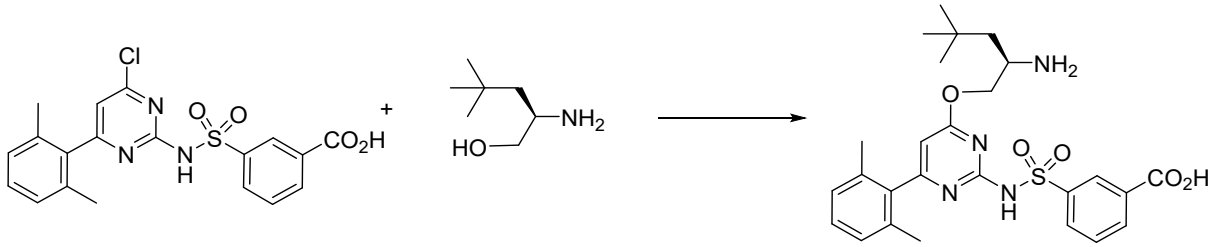
Etapa 1: (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol



A una solución de ácido (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentanoico (15 g, 103.3 mmol) en THF (150 ml) a 0 ºC se añadió gota a gota borano-THF (260 ml de 1 M, 260.0 mmol) manteniendo la temperatura de reacción <10 ºC. La adición duró aproximadamente 30 min. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La reacción se inactivó con la adición lenta de metanol (80 ml, 1.975 mol) y el solvente se eliminó al vacío. El residuo se evaporó

conjuntamente 3x con metanol (200 ml, 4.937 mol) El residuo crudo se diluyó con HCl (200 ml de 1 M, 200.0 mmol) y se lavó con 200 ml de MTBE. La fase acuosa se evaporó para eliminar el solvente orgánico residual. El agua también se eliminó al vacío para dar un sólido blancuzco. El sólido se secó adicionalmente mediante el uso de un azeótropo de acetonitrilo. El sólido se suspendió en 200 ml de ACN y el precipitado se recogió mediante el uso de una frita M. El sólido se secó al aire durante 1 h, después al vacío a 45 ºC durante 20 h para dar (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (14.73 g, 85 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.80 (s, 3H), 5.36 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 11.7, 4.1 Hz, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 3.10 (dq, *J* = 7.7, 3.8 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 14.5, 7.1 Hz, 1H), 1.33 (dd, *J* = 14.5, 3.5 Hz, 1H), 0.91 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 131.13101, encontrada 132.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.51 minutos (método de LC A).

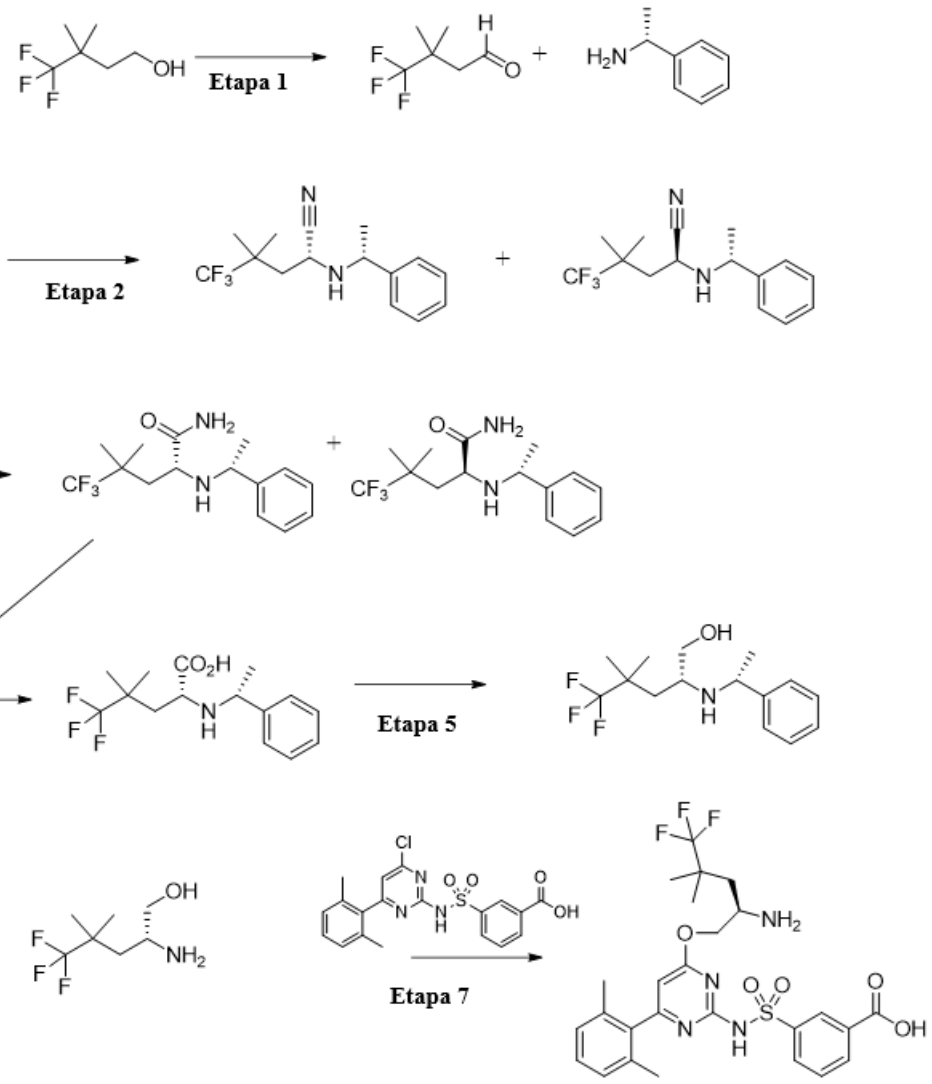
Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



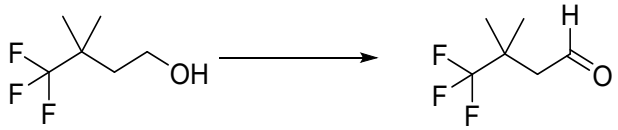
Se suspendió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20 g, 47.862 mmol) en una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano (80 ml) y DMF (20 ml) y la solución se enfrió a -5 °C. Después se disolvió *terc*-butóxido de sodio (23 g, 239.33 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (100 ml), se enfrió a 5 °C y se añadió durante 10 minutos, seguido de (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (8.02 g, 47.830 mmol) después la reacción se calentó a 10 °C y se agitó durante 4 horas. Después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 200 ml) durante 10 minutos. Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (200 ml). Las fases orgánicas se combinaron y se lavaron con una solución acuosa de cloruro de sodio (15 % p/p, 2x 200 ml), se secaron en sulfato de sodio (60 g), se filtraron y evaporaron hasta la sequedad. El sólido se trituró después mediante el uso de acetato de etilo (200 ml) durante 16 horas, se filtró, se lavó con acetato de etilo y se secó en un horno a vacío a 50 °C durante 20 horas para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (22.29 g, 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.26 (br. s., 2H), 8.45 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.28

- 8.06 (m, 5H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 4.30 (dd, *J* = 11.7, 2.7 Hz, 1H), 4.10 (dd, *J* = 11.5, 7.1 Hz, 1H), 3.56 (br. s., 1H), 2.13 - 1.90 (s, 6H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 0.94 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 512.20935, encontrada 513.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.334 minutos; método de LC F.

Ejemplo 4: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



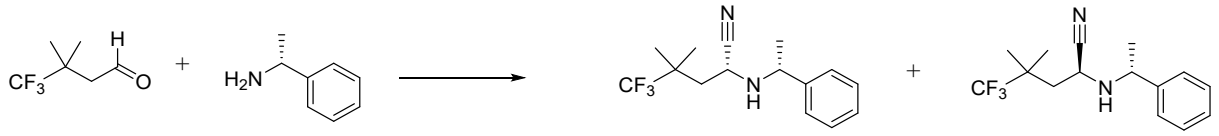
Etapa 1: 4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-butanal



Un matraz de 1 L con tres cuellos se cargó con 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butan-1-ol (8.987 g, 57.555 mmol), DCM (63 ml), agua (63 ml), NaBr (544 mg, 5.2870 mmol), bicarbonato de sodio

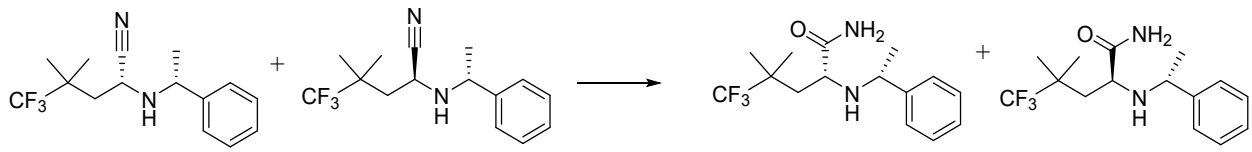
(12.32 g, 146.66 mmol) y TEMPO (92 mg, 0.5888 mmol). La mezcla se enfrió con baño de agua con hielo. Una solución acuosa de NaOCl (47 ml de 1.31 M, 61.570 mmol) se añadió gota a gota durante 2 h a 2.5-4.4 °C. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 10 min. Las dos capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio y se filtraron para dar 113.7 g (aproximadamente 80 ml) de producto crudo en DCM, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 - 9.78 (m, 1H), 2.54 (d, *J* = 2.6 Hz, 2H), 1.28 (s, 6H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -79.11 (s, 3F).

Etapa 2: (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanonitrilo y (2*S*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanonitrilo



A una solución de DCM (80 ml) de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-butanal (113.7 g, 57.540 mmol) (pureza aproximadamente 7.8 %) se añadió MeOH (110 ml). La mezcla se enfrió con baño de agua con hielo. Se añadió (1*R*)-1-feniletanamina (8.46 g, 69.814 mmol), seguido de ácido acético (4.41 g, 73.436 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min, después se añadió NaCN (3.56 g, 72.642 mmol). La mezcla se dejó calentar a ta lentamente y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió una solución de carbonato de potasio (4 g) en agua (20 ml) gota a gota, seguido de salmuera (40 ml). La mezcla se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (120 g de gel de sílice, heptanos/EtOAc 0-30 %) para proporcionar una mezcla 4:1 de (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanonitrilo y (2*S*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanonitrilo (14.87 g, 91 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 284.15002, encontrada 285.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.38 minutos; método de LC F.

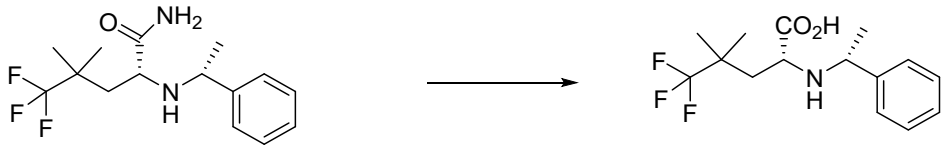
Etapa 3: (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanamida y (2S)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanamida



A una solución de una mezcla 4:1 de (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanonitrilo y (2*S*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-

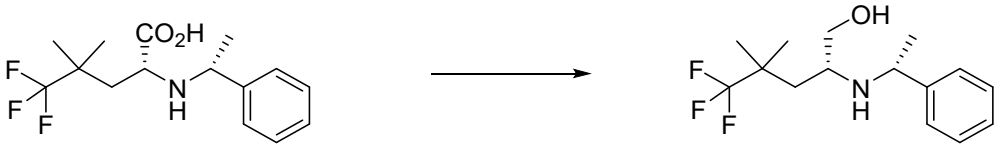
feniletil]amino]pentanonitrilo (14.87 g, 52.300 mmol) en DCM (105 ml) se añadió ácido sulfúrico (56.3 g, 551.06 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche, se vertió sobre hielo crudo (200 g) y se neutralizó a pH 9 con NH_3 al 28 % en agua (100 ml). La mezcla se extrajo con DCM (500 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (330 g de gel de sílice, heptanos/EtOAc 20-50 %) para dar (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanamida (10.77 g, 68 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.22 (m, 5H), 6.35 (br. s., 1H), 5.55 (br. s., 1H), 3.65 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.93 (dd, *J* = 7.6, 3.8 Hz, 1H), 1.87 (dd, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H), 1.65 - 1.56 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 1.00 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -78.77 (s, 3F). 99.4 % de mediante 19F RMN.

Etapa 4: ácido (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1R)-1-feniletil]amino]pentanoico



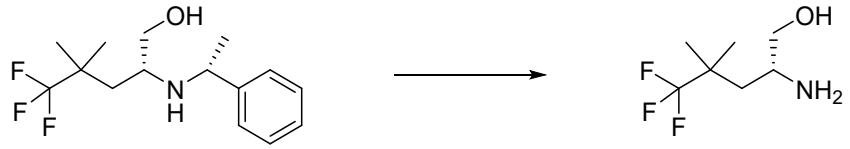
A una solución de (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanamida (11.35 g, 37.541 mmol) en HOAc (50 ml) se añadió HCl conc. (65 ml de 11.8 M, 767.00 mmol), seguido de agua (50 ml). Apareció un precipitado blanco. La mezcla se calentó a 100 °C durante 66 h. Se añadieron más HCl conc. (40 ml de 11.8 M, 472.00 mmol) y HOAc (10 ml). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Se añadió más HCl en agua (20 ml de 6 M, 120.00 mmol). Después de 7 h a 100 °C, se añadió más HCl en agua (20 ml de 6 M, 120.00 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. Se volvió una solución transparente. Se añadió más HCl en agua (20 ml de 6 M, 120.00 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 7 h, se añadió más HCl en agua (20 ml de 6 M, 120.00 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla se concentró y se evaporó conjuntamente con agua (50 ml). El residuo (17 g) se mezcló con agua (25 ml) a 50 °C durante 20 min, se enfrió con baño de agua con hielo durante 20 min y se filtró. El producto crudo se mezcló con 1,4-dioxano (60 ml). La mezcla se concentró y se secó al vacío durante la noche para dar ácido (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanoico (sal de clorhidrato) (13.04 g, 97 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (br. s., 1H), 7.54 - 7.31 (m, 5H), 7.29 - 7.05 (m, 1H), 4.07 (q, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.16 - 2.98 (m, 1H), 2.08 - 1.83 (m, 2H), 1.49 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.92 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -78.28 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 303.14462, encontrada 304.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos; método de LC F.

Etapa 5: (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1R)-1-feniletil]amino]pentan-1-ol



A una suspensión de ácido (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentanoico (sal de clorhidrato) (13.04 g, 36.267 mmol) en THF (200 ml) a 35 °C se añadió LAH en THF (100 ml de 1 M, 100.00 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h, se enfrió a 10 °C con baño de agua con hielo y se diluyó con THF (200 ml). Se añadió una mezcla de agua (3.8 g) y THF (50 ml) gota a gota, seguido de NaOH acuoso al 25 % (3.8 g) y agua (10 g). La mezcla resultante se agitó a TA durante 30 min y a 50 °C durante 1 h, se filtró y se lavó con THF caliente. El filtrado se concentró para dar 12.02 g de producto (amina libre) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 - 7.24 (m, 5H), 3.82 (q, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.21 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 2.67 (quin, *J* = 4.6 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 1.54 - 1.45 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.97 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, $CDCl_3$) δ -78.83 (s, 3F). El producto crudo anterior (12.02 g) se disolvió en éter dietílico (20 ml) y se diluyó con heptanos (80 ml) y se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió HCl en 1,4-dioxano (10.5 ml de 4 M, 42.000 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 30 min y se filtró para dar (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (11.56 g, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.57 (br. s., 1H), 9.25 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 2H), 7.53 - 7.32 (m, 3H), 5.63 (br. s., 1H), 4.58 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.51 (m, 1H), 2.91 - 2.74 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.88 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -77.71 (s, 3F).ESI-MS *m/z* calc. 289.16534, encontrada 290.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos; método de LC F.

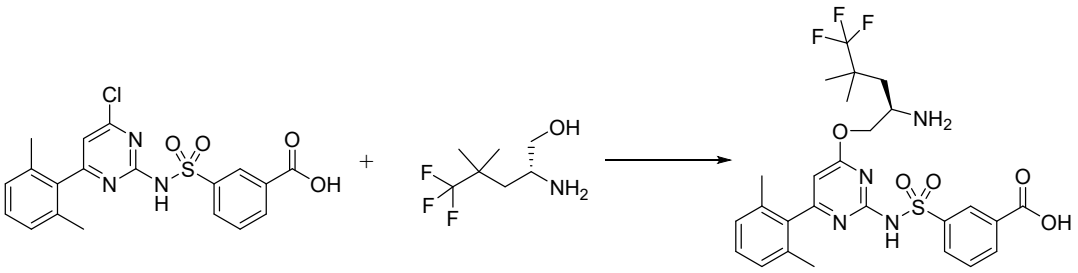
Etapa 6: (2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentan-1-ol



A una solución de (2*R*)-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (11.56 g, 35.482 mmol) en EtOH (200 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 %, humedad de 50 % (5 g, 2.3492 mmol). La mezcla se hidrogenó en un equipo de hidrogenación

agitador Parr a 40 psi de hidrógeno a TA durante 9 h. Se añadió más paladio sobre carbono al 10 %, humedad al 50 % (1 g, 0.4698 mmol). La mezcla se agitó a 40 psi durante 7 horas. La mezcla se filtró a través de Celite y se lavó con EtOH. El filtrado se concentró. El residuo (7.9 g) se trituró con una mezcla de 2-metiltetrahidrofurano (28 ml) y heptanos (200 ml) y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró y el sólido blanco se secó al vacío para dar (2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (7.66 g, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (br. s., 3H), 5.46 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 1H), 3.43 (dt, *J* = 11.7, 5.8 Hz, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 1.88 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.58 (m, 1H), 1.15 (s, 3H), 1.10 (s, 3H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -78.07 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 185.10275, encontrada 186.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.64 minutos; método de LC F.

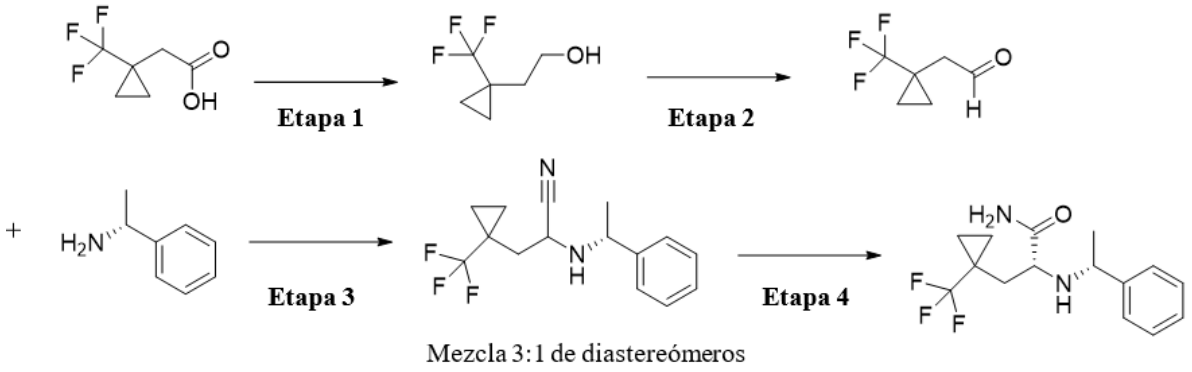
Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



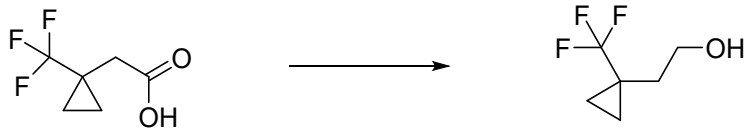
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (6.12 g, 14.65 mmol) y (2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (3.27 g, 14.75 mmol) se combinaron en THF (30 ml) y la suspensión resultante se enfrió en un baño de agua con hielo. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (5.63 g, 58.58 mmol) que indujo una rápida disolución parcial del sólido. Después de 5 minutos, el baño de enfriamiento se eliminó y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora (conversión de 90 %). Se añadió más (2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (363 mg, 1.638 mmol) y la mezcla se agitó durante una hora (sin cambios). Se añadió más *terc*-butóxido de sodio (744 mg, 7.742 mmol) y la mezcla se agitó durante 40 min (96 % de conversión). Se añadieron acetato de etilo (100 ml), HCl (90 ml de 1 M, 90.00 mmol) y salmuera (50 ml), y se separaron las dos fases resultantes. La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio y se concentró. El residuo se trituró en EtOAc/MeOH/hexanos y los solventes se evaporaron para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5,5-trifluoro-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (8.88 g, 93 %) como un sólido crema. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.15

(very broad s, 1H), 8.61 - 8.30 (m, 4H), 8.14 (dd, *J* = 7.9, 1.9 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.43 (dd, *J* = 11.9, 3.3 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 3.74 (s, 1H), 2.06 - 1.94 (broad m, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 566.1811, encontrada 567.62 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.13 minutos (método de LC A).

Ejemplo 5: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Etapa 1: 2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]etanol



Se añadió LAH (49.868 g, 1.3139 mol) a THF (1,700 ml) bajo nitrógeno y la mezcla se agitó durante 30 minutos antes de enfriarla a 0 °C. Se añadió gota a gota ácido 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acético (190.91 g, 1.0107 mol) en THF (500 ml) mientras se controlaba

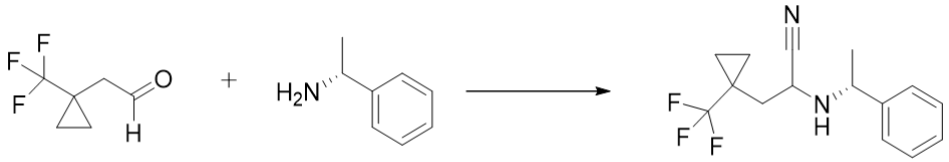
la temperatura < 5 °C. La mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 horas. La suspensión resultante se enfrió a 0 °C, se añadió agua (50 ml) muy lentamente, seguido de hidróxido de sodio al 15 % p/p (50 ml) y agua (150 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y se filtró a través de una almohadilla de Celite, la torta de filtración se lavó con THF (2 x 500 ml). Los filtrados combinados se evaporaron al vacío para dar 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (160.27 g, 98 %) como aceite ámbar que contiene ~5 % p/p de THF (mediante RMN).^{1}H RMN (250 MHz, DMSO-d_6) δ 4.57 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.39 (m, 2H), 1.74 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.00 - 0.58 (m, 4H).

Etapa 2: 2-[1-(Trifluorometil)ciclopropil]acetaldehído



A una solución de 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etanol (80 g, 467.1 mmol) en cloruro de metileno (1.1 L) se agitó a temperatura ambiente y se trató con peryodinano de Dess-Martin (250 g, 589.4 mmol) en porciones (exotérmica! se enfrió en baño de enfriamiento y se mantuvo T<15 ºC). A la mezcla se añadió agua (12 ml, 666.1 mmol) lentamente añadida durante 0.5 h (exotérmica durante la adición hasta 33 °C, se mantuvo entre 20 y 33 °C por enfriamiento con agua fría) para dar una suspensión espesa. Después de la adición, la suspensión fina de color amarillo pálido se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión amarilla se diluyó con éter dietílico (500 ml) (suspensión de color amarillo) y se agitó durante 30 min. La suspensión se filtró en Celite y el precipitado se lavó con 100 ml de éter dietílico. La fase orgánica se trató cuidadosamente con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (500 ml, fuerte desprendimiento de gas, pH ~10 al final). La mezcla trifásica se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y el sólido se eliminó por filtración (frita de vidrio grande). Las fases (fase de éter dietílico turbia de color amarillo, fase de agua incolora) se separaron y la fase orgánica se lavó una vez más con una solución acuosa saturada de carbonato de sodio (250 ml), una vez con tiosulfato de sodio 1 M (250 ml) y una vez con salmuera (250 ml). Las fases acuosas se extrajeron de nuevo una vez con éter dietílico (150 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y evaporaron para dar 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetaldehído (40 g, 56 %) como un líquido amarillo.

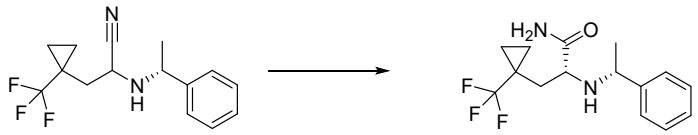
Etapa 3: 2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanonitrilo



Mezcla 3:1 de diastereómeros

El 2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]acetaldehído (102 g, 670.5 mmol) en MeOH (700 ml) se trató con (1*R*)-1-feniletanamina (86 ml, 667.1 mmol) y se enfrió en un baño de enfriamiento. La solución se trató con ácido acético (38 ml, 668.2 mmol), se agitó durante 20 min en el baño de enfriamiento, después se añadió NaCN sólido (PRECAUCIÓN, 33 g, 673.4 mmol) en una porción y la suspensión se agitó en el baño de enfriamiento derretido durante 14 horas. La solución se concentró a presión reducida y el residuo se extrajo con MTBE (1000 ml) y carbonato de sodio saturado / agua 1:1 (1000 ml) y se lavó con salmuera (350 ml). Las fases acuosas se volvieron a extraer una vez con MTBE (250 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron, filtraron y evaporaron para dar 2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanonitrilo (180.8 g, 96 %) como una mezcla de diastereómeros 3:1. ESI-MS *m/z* calc. 282.13437, encontrada 283.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.69 minutos (Isómero mayoritario) y 1.62 minutos (Isómero minoritario), método de LC A.

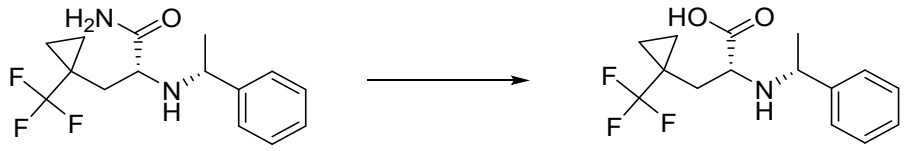
Etapa 4: (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propenamida



En un matraz de 2 l equipado con agitación mecánica y sonda de temperatura, se añadió ácido sulfúrico (285 ml de 18 M, 5.130 mol) y se enfrió en baño de enfriamiento. A una temperatura interna de 5 °C, se añadió gota a gota una solución de 2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanonitrilo (180.8 g, 640.4 mmol, mezcla 3:1 de diastereómeros) durante 20 minutos en DCM (900 ml). Se retiró el baño de enfriamiento y la emulsión de color naranja intenso se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a 30-40 °C durante 2 h. La emulsión de color anaranjado oscuro se añadió cuidadosamente a una mezcla de hielo y agua (2.2 L) con agitación mecánica para dar una mezcla trifásica amarilla que se alcalinizó mediante la adición lenta de hidróxido de amonio (1.33 L de 30 % p/p, 10.25 mol) en enfriamiento con hielo (muy exotérmica, la temperatura interna se mantuvo entre 10 y 25 °C mediante la adición de hielo). La emulsión amarillo se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente (pH ~10), se

diluyó con DCM (500 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se lavó dos veces más con DCM (400 y 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron una vez con agua/salmuera 1:1 (500 ml). La fase de DCM se secó, filtró y evaporó para dar 2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanamida (189.5 g, 99 %) como un aceite de color amarillo-naranja. ESI-MS *m/z* calc. 300.14496, encontrada 301.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.40 minutos (isómero mayoritario) y 1.50 minutos (isómero menor) (mezcla 3:1 de diastereómeros). El producto se disolvió en etanol (1.5 l) y se trató rápidamente con HCl (240 ml de 4 M, 960.0 mmol) (4 M en dioxano) y la suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche con agitación mecánica. El sólido se recogió por filtración, se lavó con etanol frío y se secó al vacío con una purga de nitrógeno a 40-45 °C para dar (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanamida (sal clorhidrato) (147 g, 68 %). ^{1}H NMR (499 MHz, DMSO-d_6) δ 9.74 (d, *J* = 67.9 Hz, 2H), 8.16 - 7.94 (m, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 3H), 4.22 (s, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 1H), 2.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.85 (dd, *J* = 15.1, 10.4 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.89 (pd, *J* = 9.6, 9.2, 4.3 Hz, 2H), 0.84 - 0.66 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 300.14496, encontrada 301.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.40 minutos (isómero mayoritario) y 1.40 minutos (isómero minoritario), mezcla 97:3 de diastereómeros (método de LC G).

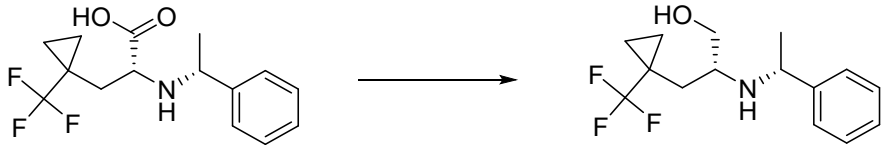
Etapa 5: Ácido (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoico



En un matraz de 5 l equipado con agitación mecánica, (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanamida (sal de clorhidrato) (147 g, 436.5 mmol) se añadió a ácido acético (735 ml) con agitación y la suspensión incolora espesa se trató con HCl (1.3 l de 12 M, 15.60 mol). La suspensión incolora se calentó cuidadosamente a 60-65 °C (se añadió ácido acético con fuerte formación de espuma (145 ml)) y la suspensión se agitó a 60-65 °C durante 16 horas. La suspensión se calentó lentamente después a 100 °C (durante 4 horas, fuerte formación de espuma) y la solución resultante se agitó a 100 °C durante otras 20 horas. La solución amarillo pálido se concentró a presión reducida a 65 °C a una masa semisólida y se trató con agua (1.5 L). La suspensión espesa se calentó a 70-80 °C y se dejó enfriar a temperatura ambiente en agitación durante 2 horas. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se extrajo hasta la sequedad durante la noche. El sólido húmedo se secó adicionalmente a presión reducida a 50-60 °C

durante 4 h para dar ácido (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoico (sal de clorhidrato) (135 g, 92 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 301.12897, encontrada 302.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos; (método de LC G).

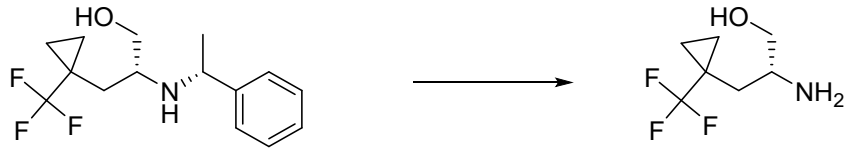
Etapa 6: (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



En un matraz de 5 L equipado con agitación mecánica y bajo atmósfera de nitrógeno seco, el ácido (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propanoico (sal de clorhidrato) (135 g, 399.7 mmol) se suspendió en THF (2 L) (suspensión espesa). Se calentó a 35-40 °C y se añadió lentamente LAH (47.3 g, 1.214 mol) (gránulos) durante 1 hora, a la vez que se mantuvo la temperatura interna entre 30 y 40 °C mediante enfriamiento externo. La mezcla se agitó durante 1 hora a 30-40 °C (casi sin evolución del hidrógeno, suspensión gris, la mayor parte del material de partida en solución) y se calentó a 50-55 °C durante 1 hora. La suspensión gris se dejó en agitación en el manto de calentamiento y enfriamiento durante la noche. La suspensión gris se enfrió en un baño de enfriamiento y se inactivó mediante la adición cuidadosa de agua (44 ml, 2.442 mol), NaOH (41 ml de 6 M, 246.0 mmol) y agua (44 ml, 2.442 mol) (alta exotérmica con la primera adición de agua, se mantuvo entre 5 ºC y 30 °C mediante enfriamiento). La suspensión gris se calentó a 50-55 °C durante 1 hora, momento en el que se obtuvo una suspensión incolora. La suspensión tibia se filtró sobre una almohadilla de Celite cubierta de sulfato de magnesio. Los sólidos se lavaron con THF caliente y se evaporó para dar (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol crudo (121 g, 105 %) como un aceite. El crudo se disolvió en éter dietílico (1 L, solución transparente) y se trató lentamente con HCl (101 ml de 4 M, 404.0 mmol) (4 M en dioxano) con enfriamiento. La suspensión espesa resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, el sólido se recogió mediante filtración, se lavó con éter dietílico y se secó a presión reducida a 40-45 °C con un extracción de nitrógeno para dar (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (126.6 g, 98 %) como un sólido blancuzco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (s, 2H), 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.43 (dt, J = 25.1, 7.4 Hz, 3H), 5.59 (s, 1H), 4.58 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 4H), 0.97 -

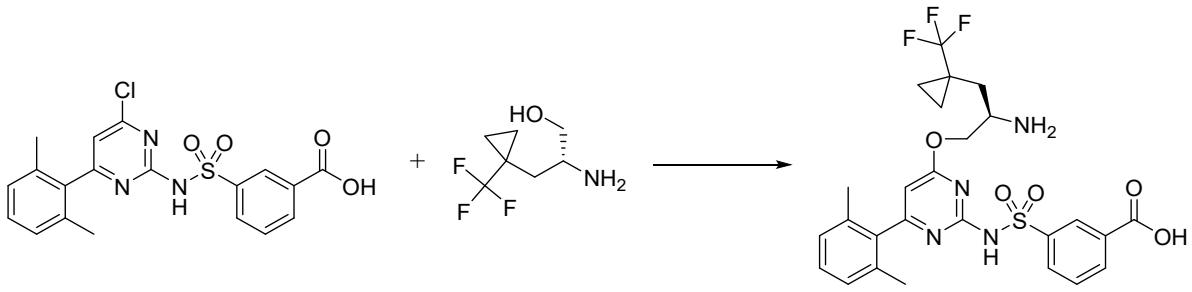
0.81 (m, 3H), 0.71 (s, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 287.1497, encontrada 288.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.99 minutos (método de LC A).

Etapa 7: (2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol



En un reactor de hidrogenación de 1 L, se disolvió (2*R*)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (63.3 g, 195.5 mmol) en EtOH (630 ml) (con calentamiento), y se trató con Pd/C (6.3 g de 10 % p/p, 5.920 mmol) (12.5 g de agua en humedad al 50 %) y la reacción se agitó a 2 bar de hidrógeno a 40 °C durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró sobre Celite. La almohadilla se lavó con etanol y el filtrado incoloro se evaporó a una masa sólida, que se trituró con éter dietílico. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. El sólido se filtró, se lavó con abundante éter dietílico y se secó para dar (2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (41.8 g, 97 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.18 (s, 3H), 5.45 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.71 (dt, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 3.55 (dt, *J* = 11.2, 5.4 Hz, 1H), 3.24 (h, *J* = 4.7 Hz, 1H), 2.08 (dd, *J* = 15.1, 5.4 Hz, 1H), 1.69 (dd, *J* = 15.1, 9.4 Hz, 1H), 0.97 (h, *J* = 6.5, 5.9 Hz, 2H), 0.86 (s, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 183.0871, encontrada 184.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.65 minutos; método de LC A.

Etapa 8: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

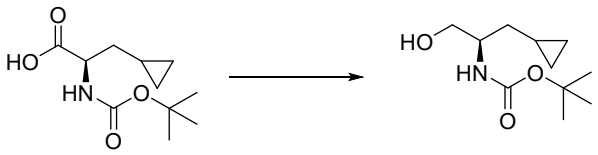


El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (19.09 g, 45.68 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (10.18 g, 46.35 mmol) se disolvieron en THF (100 ml) y se enfriaron en un baño de agua con hielo. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (18.14 g, 188.8 mmol) y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 hora, después se dividió entre acetato de etilo (500 ml) y

HCl acuoso (275 ml de 1 M, 275.0 mmol). Los extractos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[1-(trifluorometil)ciclopropil]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (26.74 g, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 564.1654, encontrada 565.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.48 minutos; método de LC B.

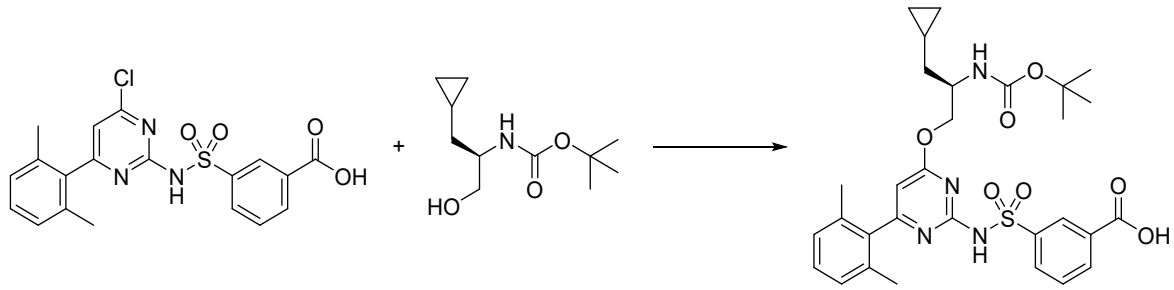
Ejemplo 6: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: N-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo



Una solución de ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propanoico (0.22 g, 0.9596 mmol) y complejo borano-tetrahidrofurano (2.9 ml de 1 M, 2.900 mmol) en THF (5 ml) se agitó durante tres horas. La reacción se inactivó con ácido cítrico 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con agua, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron al vacío para dar *N*-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 215.15215, encontrada 216.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.47 minutos; método de LC B.

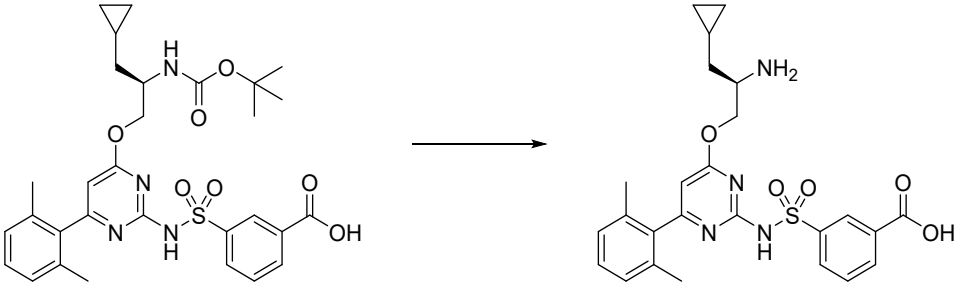
Etapa 2: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (aproximadamente 172.7 mg, 0.4134 mmol), *N*-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (89 mg, 0.4134 mmol), y t-butóxido de sodio (aproximadamente 159.0 mg, 1.654 mmol) en THF (2.067 ml) se agitó durante 22 horas. La reacción se inactivó con ácido cítrico 1 M, se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El residuo se purificó por

cromatografía en columna de gel de sílice con 0-10 % de metanol en diclorometano para dar el producto parcialmente limpio. El producto impuro se volvió a purificar mediante el uso de un método de HPLC de fase inversa-MS mediante el uso de una columna Luna C_{18} (2) (75 × 30 mm, tamaño de partícula de 5 µm) vendida por Phenomenex (pn: 00C-4252-U0-AX), y un gradiente doble ejecutado de 1-99 % de fase móvil B durante 15.0 minutos. Fase móvil A = H20 (HCl 5 mM). Fase móvil B = CH3CN. Régimen de flujo de flujo = 50 ml/min y temperatura de la columna = 25 °C para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (45 mg, 18 %) obtenido como un sólido incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 596.23047, encontrada 597.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.68 minutos; método de LC B.

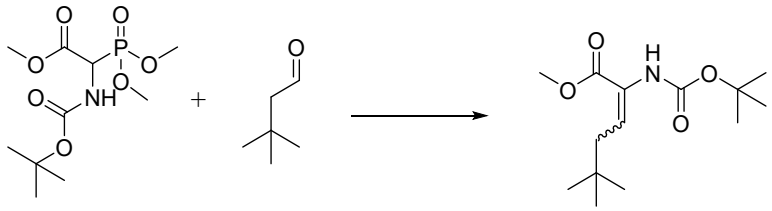
Etapa 3: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (45 mg, 0.07542 mmol) en HCl (3 ml de 4 M, 12.00 mmol) (en dioxano) se agitó durante cuatro horas. El solvente se eliminó al vacío y los sólidos resultantes se trituraron con éter dietílico y se secaron al vacío para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopropil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (53 mg, 132 %). ESI-MS *m/z* calc. 496.17804, encontrada 497.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.41 minutos; método de LC B.

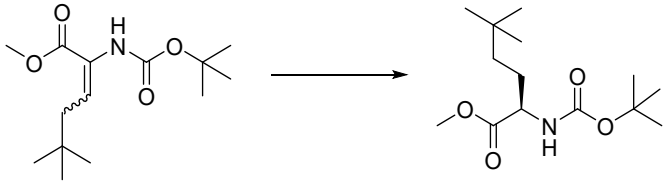
Ejemplo 7: Preparación de (2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexan-1-ol

Etapa 1: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-2-enoato de metilo



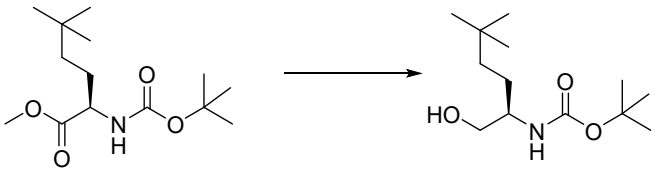
A una solución agitada de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (16.4 g, 55.174 mmol) y DBU (8.0422 g, 7.9 ml, 52.827 mmol) en DCM (100 ml) se añadió a 0 °C (baño de enfriamiento) 3,3-dimetilbutiraldehído (5.0274 g, 6.3 ml, 50.194 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió HCl acuoso (1 N) (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se lavó con DCM (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo crudo se purificó por almohadilla de 50 g de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 15 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-2-enoato de metilo (13.6 g, 95 %) como un aceite transparente que cristalizó como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.86 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 0.95 (s, 9H).

Etapa 2: (2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexanoato de metilo



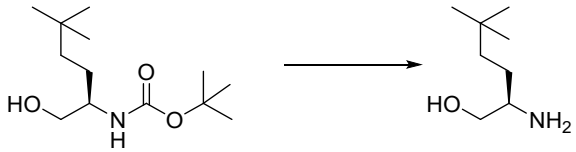
A una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-2-enoato de metilo (13.630 g, 50.230 mmol) en etanol (184 ml) y 1,4-dioxano (61 ml) se burbujeó nitrógeno durante 5 min. Después, se añadió 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato (363 mg, 0.5023 mmol) y la mezcla se colocó en un baño de ultrasonido durante 5 min bajo nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se purgó con gas nitrógeno (3 x 30 psi) y después se purgó con hidrógeno (3 x 50 psi). Se mantuvo una presión de 50 psi (3.5 bar) de presión de hidrógeno y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, momento en el que se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo se pasó a través de un tapón de gel de sílice (80 g) mediante el uso de un eluyente de EtOAc al 15 % en heptanos para dar (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (14 g, 97 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.00 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.64 - 1.54 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.28 - 1.15 (m, 2H), 0.87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 273.194, encontrada 296.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 4.58 minutos; método de LC J.

Etapa 3: N-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-pentil]carbamato de terc-butilo



A una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexanoato de metilo (14 g, 48.652 mmol) en THF (145 ml) se añadió $LiBH_4$ (solución 2 M en THF) (61 ml de 2 M, 122.00 mmol) (no se observó exotermia). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. Después la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución saturada acuosa de NH_4Cl (50 ml) a 0 °C (fuerte desprendimiento de gas, pero sin exotermia). El producto se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-pentil]carbamato de *terc*-butilo (13.23 g, 89 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 245.1991, encontrada 268.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.62 (br. s, 1H), 3.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.55 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.57 (br. s, 1H), 1.55 - 1.29 (m, 11H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 0.88 (s, 9H); LC method I.

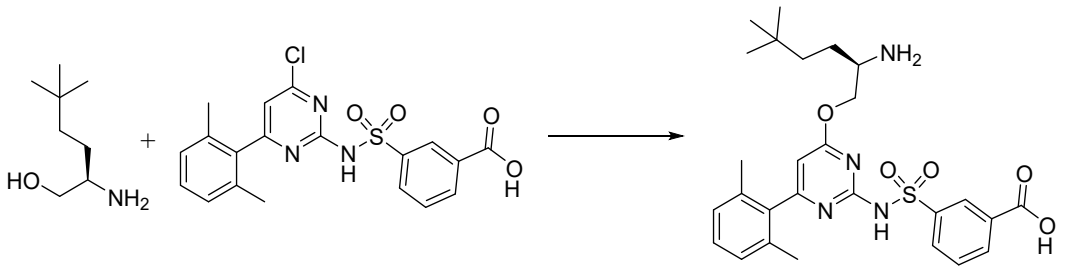
Etapa 4: (2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexan-1-ol



A una solución de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-4,4-dimetil-pentil]carbamato de *terc*-butilo (13.23 g, 43.460 mmol) en 1,4-dioxano (140 ml) se añadió cloruro de hidrógeno (4 N en 1,4-dioxano) (63 ml de 4 M, 252.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h después la mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida. El residuo se trituró en THF, después se filtró para dar (2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (8.137 g, 98 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (br. s, 3H), 5.28 (br. s, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.4, 3.5 Hz, 1H), 3.44 (dd, *J* = 11.4, 6.2 Hz, 1H), 3.02 - 2.89 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 2H), 1.30 - 1.13 (m, 2H), 0.86 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. ESI-MS *m/z* calc. 145.14667, encontrada 146.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.78 minutos; método de LC J.

Ejemplo 8: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

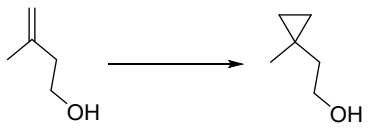
Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se añadió una solución de (2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexano-1-ol (sal de clorhidrato) (4.495 g, 23.501 mmol) en DMF anhidro (23 ml) a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (13.5 g, 32.384 mmol) en Me-THF (117 ml). La mezcla se enfrió a 10-15 °C (temperatura interior) y después se añadió *terc*-butóxido de sodio (17.4 g, 181.05 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 2 horas, después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1N (180 ml) a 0 °C. La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en MeOH (75 ml) y se precipitó en EtOAc (800 ml). El sólido se filtró en una frita de vidrio (por.4) y el residuo se recogió mediante el uso de MeOH para disolverlo. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} de 275 g, mediante la elución con un gradiente de 0 a 80 % de CH_3CN en agua ácida (0.1 % de ácido clorhídrico en agua) para dar después de la evaporación ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal clorhidrato) (10.2 g, 70 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.38 (br. s, 3H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 7.12(d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.43 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 3.45 (br. s, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.70 - 1.49 (m, 2H), 1.31 (td, J = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 1H), 0.83 (s, 9H), 1H labile faltante (from -COOH). ESI-MS *m/z* calc. 526.225, encontrada 527.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.58 minutos; método de LC A.

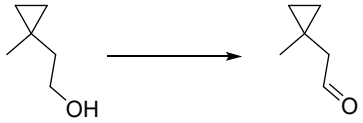
Ejemplo 9: Preparación de (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propan-1-ol

Etapa 1: 2-(1-Metilciclopropil)etanol



A una solución de dietilzinc (solución en hexanos) (2 L de 1 M, 2.0000 mol) se añadió 3-metilbut-3-en-1-ol (135 g, 1.5674 mol) a 0 - 15 °C en 30 minutos. Después la mezcla se calentó a 15 °C y después de 20 minutos de agitación, se añadió diyodometano (482.7 g, 1.8022 mol) como una solución de DCM (270 ml) durante 1 h. Después la reacción se calentó a 25 °C y se agitó durante 20 horas. Después de enfriar a 5 °C, la mezcla de reacción se inactivó con HCl acuoso (2 M, 1.35 L). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2x 675 ml). El extracto de hexanos se lavó con tiosulfato de sodio (10 % p/p, 1.35 L) y se concentró al vacío. Después la solución de tiosulfato de sodio se extrajo con los dos extractos de DCM sucesivamente. Después los extractos de DCM se combinaron con el producto obtenido de la concentración del extracto de hexanos. Después se añadió agua (1.35 L) a esta fase orgánica combinada. La mezcla se enfrió a 2 °C y se añadió una solución acuosa de permanganato de sodio (83.5 g, 40 % p/p, 235.34 mmol). La mezcla se agitó a 2 °C durante 15 minutos, se añadió bisulfito de sodio (10 % p/p, 1 L), las fases se separaron y la fase acuosa se lavó con DCM (2x 350 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentró al vacío y se destilaron (40 °C, 2-5 mbar) para dar 2-(1-metilciclopropil)etanol (106.6 g, 66 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.75 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.32 - 0.22 (m, 4H).

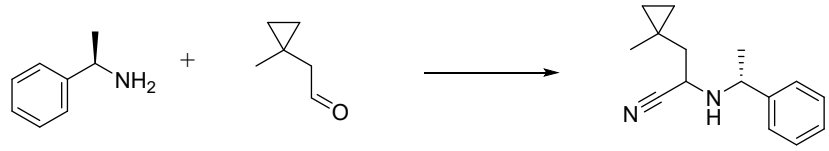
Etapa 2: 2-(1-Metilciclopropil)acetaldehído



Se añadió 2-(1-metilciclopropil)etanol (106 g, 1.0319 mol) a una mezcla de agua (800 ml) y DCM (800 ml) antes de añadir sucesivamente bromuro de sodio (10.6 g, 103.02 mmol), bicarbonato de sodio (200 g, 2.3808 mol) y TEMPO (1.6 g, 10.240 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa de NaOCl (1.3 L de 0.8 M, 1.0400 mol) durante 1 hora (T = 1.0 a 8.2 °C). Después de 1 hora, la mezcla se filtró a través de Celite (0.5 partes) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 3.5 vol). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio (0.5 partes) y se concentraron a presión reducida (300 mbar, baño: 30 °C) para dar una solución de DCM ligeramente ámbar con un contenido de 4.15 % p/p de 2-(1-

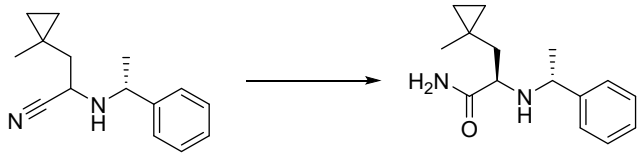
metilciclopropil)acetaldehído (101.27 g, 100 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.85 - 9.79 (m, 1H), 2.26 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 1.13 (s, 3H), 0.45 (br d, *J* = 6.4 Hz, 4H).

Etapa 3: 3-(1-Metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanonitrilo



A una solución de 2-(1-metilciclopropil)acetaldehído (101.27 g, 1.0319 mol) en MeOH (850 ml), enfriada a 0 °C en un baño de enfriamiento, se añadió en porciones (1*R*)-1-feniletanamina (122.20 g, 130 ml, 1.0084 mol) (T aumentó de 3 °C a 9 °C). Se añadió gota a gota ácido acético (68.640 g, 65 ml, 1.1430 mol) (T aumentó de 3 °C a 5 °C) seguido de la adición en porciones de cianuro de sodio (53 g, 1.0815 mol) (T aumentó de 1 °C a 5 °C). La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La mezcla se concentró al vacío (rotavapor conectado a un depurador que contiene una solución acuosa de hidróxido de sodio 6 M). Al residuo, se añadieron MTBE (5 vol.) y una solución acuosa de carbonato de potasio (10 % p/p, 5 vol). La mezcla se agitó 5 min antes de separar las fases. La capa orgánica se lavó con salmuera (15 % p/p, 3 x 5 vol.), se secó con sulfato de sodio (0.5 partes) y se concentró a presión reducida para dar 3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanonitrilo (mezcla diastereomérica 70:30, 245.86 g, 92 %) como un aceite ligeramente ámbar. ESI-MS *m/z* calc. 228.16264, encontrada 229.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.935 minutos; método de LC F.

Etapa 4: (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanamida

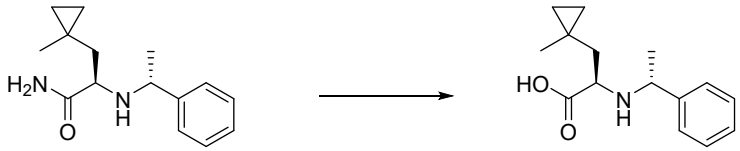


A una solución que combina dos lotes de 3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanonitrilo (mezcla de diastereómeros 70:30, 245 g, 948.53 mmol y 19 g, 68.899 mmol) en una mezcla de DMSO (1.2 L) y agua (250 ml) agitada a 50 °C, se añadió carbonato de potasio (33 g, 238.77 mmol). Una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (220 ml de 9.8 M, 2.1560 mol) se añadió gota a gota durante 1.5 horas. La mezcla se agitó durante 1 hora a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente antes de añadir agua (5 L, 20 vol). La capa acuosa se extrajo con MTBE (2 x 1.5 L, 2 x 6 vol.). Las capas orgánicas combinadas se aislaron y se extrajeron con una solución acuosa de HCl (2 x 1.5 L de 1 M, 2 x 6 vol). Las capas orgánicas

ácidas se combinaron y se agitaron lentamente a 5 °C durante 2 horas. La suspensión resultante se filtró y los sólidos recuperados se secaron a presión reducida a 50 °C durante 2 horas para proporcionar (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanamida (sal de clorhidrato) (151.24 g, 52 %) como un polvo blanco. ESI-MS m/z calc. 246.1732, encontrada 274.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.391 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.04 - 9.89 (m, 1H), 9.56 - 9.37 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.77 - 7.56 (m, 3H), 7.47 - 7.37 (m, 3H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 3.45 - 3.28 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 1H), 1.59 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.44 (dd, *J* = 13.4, 10.8 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.35 - 0.11 (m, 4H); LC method F.

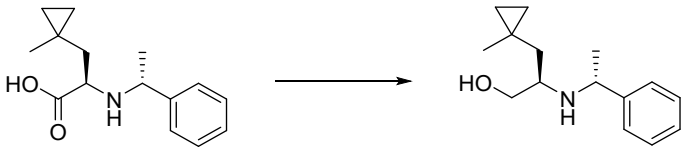
Al licor madre se añadió cloruro de sodio (500 g, 2 partes) y la solución acuosa se agitó a 5 °C durante toda la noche. La suspensión resultante se filtró y los sólidos recuperados se secaron con un flujo de aire durante 2 horas para dar 3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanamida (sal de clorhidrato) (89.42 g, 31 %) como una mezcla de isómeros de polvo blanco. ESI-MS m/z calc. 246.1732, encontrada 247.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.541 minutos; método de LC F.

Etapa 5: Ácido (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanoico



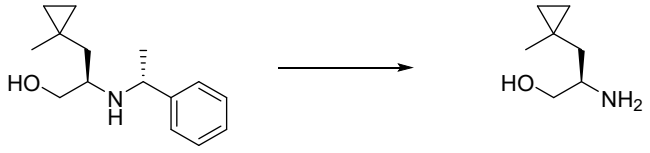
A una solución de hidróxido de litio monohidratado (324 g, 7.7210 mol) en agua (5 L) se añadió a 70 °C (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanamida (sal de clorhidrato) (228.9 g, 809.38 mmol). La reacción se calentó hasta 97 °C y se agitó durante 68 horas. Después la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se neutralizó a pH 6 mediante el uso de HCl acuoso 3 M y el producto se recuperó por filtración. Después el producto se recristalizó cuatro veces al disolverlo en NaOH acuoso 0.5 M (5 L) y neutralizarlo a pH 6 mediante el uso de HCl acuoso 3 M. Después el producto obtenido se secó al vacío a 45 °C durante 72 h y se obtuvo ácido (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propanoico (161.5 g, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.45 - 7.35 (m, 3H), 4.31 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 13.6, 3.5 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.33 (dd, *J* = 13.3, 11.4 Hz, 1H), 0.82 (s, 3H), 0.25 - 0.11 (m, 4H). lábil 2H perdido. ESI-MS *m/z* calc. 247.15723, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.68 minutos; método de LC F.

Etapa 6: (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propan-1-ol



A una solución de (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amonio]propanoato (160 g, 523.26 mmol) en THF (3.2 L) se añadió $LiAlH_4$ (40 g, 1.0539 mol) durante 3 horas a 20-25 °C. Después de una hora adicional de agitación a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 10 °C y se añadió agua (38.000 g, 38 ml, 2.1093 mol) durante 150 minutos. Después se añadieron sucesivamente NaOH (35 ml de 6 M, 210.00 mmol) y agua (38.000 g, 38 ml, 2.1093 mol). La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después la mezcla de reacción se filtró a través de un lecho de Celite (parte inferior, 80 g) y sulfato de magnesio (parte superior, 120 g). La torta se lavó con THF (800 ml). Los licores madre combinados se concentraron al vacío. El aceite amarillento resultante se disolvió en éter dietílico (2 L) y se añadió gota a gota una solución de HCl en dioxano (130 ml de 4 M, 520.00 mmol) durante 30 minutos para inducir una precipitación. Después de 1 hora de agitación a 20 °C, los sólidos se recuperaron mediante filtración, se lavaron con éter dietílico (1 l) y se secaron al vacío para proporcionar (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (126 g, 89 %) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (br. s., 1H), 9.11 (br. s., 1H), 7.69 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 5.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 3.79 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 1H), 2.89 (br. s., 1H), 1.82 (dd, *J* = 13.7, 2.2 Hz, 1H), 1.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.26 (dd, *J* = 13.7, 11.2 Hz, 1H), 0.72 (s, 3H), 0.41 - 0.27 (m, 1H), 0.24 - 0.06 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 233.17796, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos; método de LC F.

Etapa 7: (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propan-1-ol

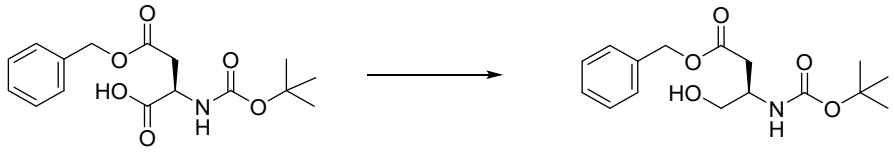


Una solución de (2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[(1*R*)-1-feniletil]amino]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (125 g, 463.29 mmol) en etanol (1.5 L) se añadió a paladio en carbono (25 g, 5 % p/p, 11.746 mmol). El recipiente de reacción se purgó con nitrógeno y después se llenó con hidrógeno (75 psi) y la reacción se agitó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se filtró a través de un filtro Pall de 0.45 um, se lavó con EtOH (2x 500 ml) y el filtrado se concentró al vacío. El sólido blanco obtenido se trituró con MTBE (625 ml) durante 1 hora y después se filtró, se lavó con MTBE (500 ml) y se secó al vacío para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propan-1-ol (sal

de clorhidrato) (71.78 g, 93 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 (br. s., 3H), 5.30 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.69 (dt, *J* = 11.4, 3.6 Hz, 1H), 3.47 (dt, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.29 - 3.16 (m, 1H), 1.62 (dd, *J* = 13.9, 5.9 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 13.9, 8.6 Hz, 1H), 1.01 (s, 3H), 0.41 - 0.19 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 129.11537, encontrada 130.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.34 minutos; método de LC F.

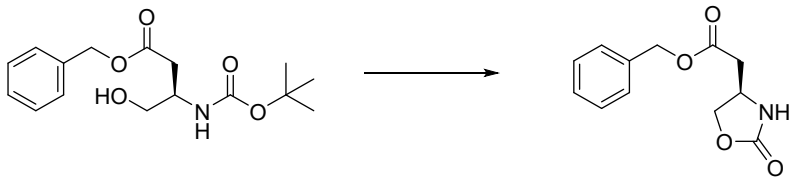
Ejemplo 10: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: (3*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de bencilo



Una solución agitada de ácido (2*R*)-4-benciloxi-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-oxo-butanoico (20 g, 61.854 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (200 ml) después se enfrió hasta -50 °C. Después se añadió *N*-metilmorfolina (7.5440 g, 8.2 ml, 74.585 mmol), seguido de isobutilcloroformiato (10.185 g, 9.7 ml, 74.573 mmol). La reacción se agitó a -50 °C durante 2 h, después la reacción se filtró y el filtrado se enfrió hasta -10 °C. Se añadió borohidruro de sodio (3.50 g, 92.513 mmol) y se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición gota a gota de agua (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar (3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de bencilo crudo (17.857 g, 49 %) como un aceite translúcido espeso que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 309.1576, encontrada 332.2 (M+23)+;210.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos; método de LC I.

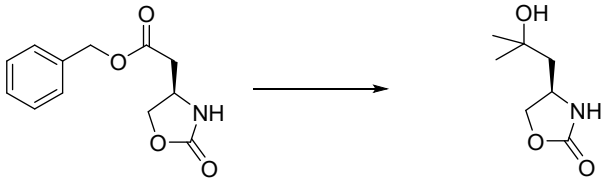
Etapa 2: 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato de bencilo



A una solución agitada de (3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-hidroxi-butanoato de bencilo crudo (17.9 g, 30.667 mmol) en 1,2-dicloroetano anhidro (140 ml) bajo atmósfera de nitrógeno a 0 °C se

añadieron sucesivamente piridina (23.472 g, 24 ml, 296.74 mmol) y anhídrido metanosulfónico (10 g, 57.407 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos después se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y por último se agitó durante toda la noche a 90 °C. Después la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con diclorometano (140 ml) y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (400 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de una columna HP GOLD de 120 g y elución con un gradiente de acetato de etilo en heptanos (15 a 100 % en 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se secaron al vacío para proporcionar 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato de bencilo (5.01 g, 68 %) como un polvo blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.48 - 7.30 (m, 5H), 5.49 (br. s, 1H), 5.16 (s, 2H), 4.56 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.18 (m, 1H), 4.06 (dd, *J* = 8.9, 5.7 Hz, 1H), 2.78 - 2.62 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 235.08446, encontrada 236.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos; método de LC I.

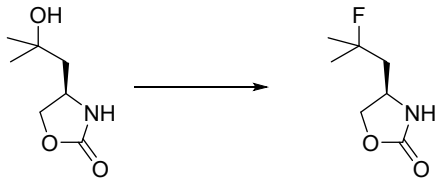
Etapa 3: (4*R*)-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona



Un matraz se secó a la llama, después se enfrió hasta temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno, después se cargó con tolueno anhidro (30 ml) y tetrahidrofurano anhidro (30 ml). Después la mezcla de solventes se enfrió hasta -50 °C. Una solución de bromuro de metilmagnesio en éter dietílico (29 ml de 3 M, 87.000 mmol) se aplicó con cánula a la mezcla y se agitó durante 30 minutos a -50 °C, tiempo después del cual se aplicó con cánula una solución de 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato de bencilo (5.01 g, 18.678 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -50 °C, después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución de ácido acético (7.9200 g, 7.5 ml, 131.89 mmol) en agua (20 ml). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. Después se añadió cloruro de sodio para saturar la capa acuosa. Después la reacción se secó en sulfato de sodio y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La

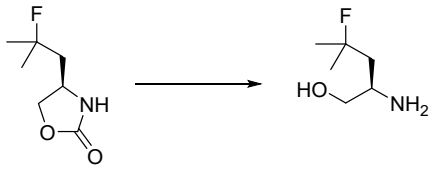
torta se lavó con diclorometano (5 x 100 ml) y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite amarillo que se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de una columna HP GOLD de 120 g y elución con un gradiente de isopropanol en diclorometano (0 a 6 % en 20 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, se secaron a alto vacío para proporcionar (4*R*)-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona (2.02 g, 65 %) como un sólido cristalino amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.34 (br. s, 1H), 4.50 - 4.26 (m, 2H), 4.06 - 3.88 (m, 2H), 1.78 - 1.48 (m, 2H), 1.10 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 159.08954, encontrada 160.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.74 minutos; método de LC I.

Etapa 4: (4*R*)-4-(2-Fluoro-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona



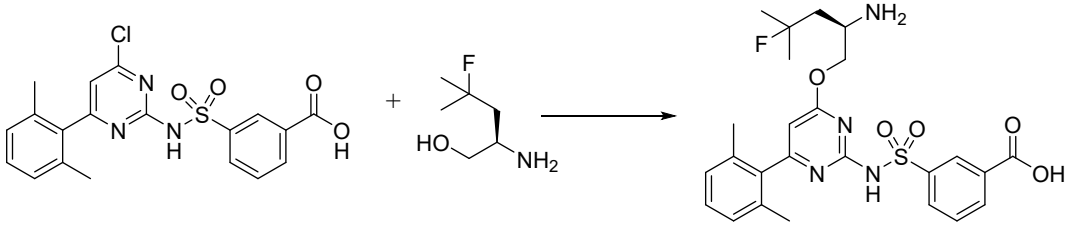
A una solución agitada de trifluoruro de (dietilamino)azufre (4.1480 g, 3.4 ml, 25.734 mmol) en diclorometano anhidro (70 ml) a -78 °C se aplicó con cánula una solución de (4*R*)-4-(2-hidroxi-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona (4.29 g, 25.603 mmol) en diclorometano anhidro (25 ml). La solución resultante se agitó durante 15 min a -78 °C después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la reacción se añadió lentamente a una solución de bicarbonato de sodio saturado acuoso (500 ml) a 0 °C. Después la solución se agitó vigorosamente durante 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (200 ml), salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-(2-fluoro-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona cruda (3.51 g, 81 %) como cristales pardos que se usaron directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.56 (br. s, 1H), 4.44 (td, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 4.06 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.88 (m, 1H), 1.93 - 1.80 (m, 2H), 1.35 (s, 3H), 1.30 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 161.0852, encontrada 162.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.28 minutos; método de LC I.

Etapa 5: (2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentan-1-ol



A una solución de hidróxido de potasio (2.5 g, 44.559 mmol) en etanol (15 ml) y agua (1.5 ml) se añadió (4*R*)-4-(2-fluoro-2-metil-propil)oxazolidin-2-ona (2.3 g, 13.557 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C durante 4 h. Después se dejó que la reacción alcanzara la temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo se evaporó junto con tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar un residuo anaranjado pálido que se filtró en una almohadilla de Celite, se lavó con diclorometano (3 x 20 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentan-1-ol (1.82 g, 94 %) como un aceite anaranjado oscuro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional ^{1}H RMN (400 MHz, CD_3OD) δ 3.50 (dd, *J* = 10.6, 4.8 Hz, 1H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.17 - 3.09 (m, 1H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.42 (s, 3H), 1.37 (s, 3H).19F RMN (377 MHz, CD_3OD) δ -139.34 (s, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 135.10594, encontrada 136.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.23 minutos; método de LC I.

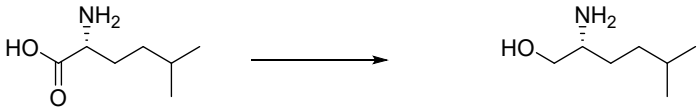
Etapa 6: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinaron ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1 g, 2.393 mmol) y (2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentan-1-ol (391 mg, 2.892 mmol) bajo nitrógeno en THF anhidro (9 ml). A la solución turbia resultante se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.05 g, 10.93 mmol) en una porción para dar como resultado la disolución de los sólidos y una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), HCl (20 ml de 1 M, 20.00 mmol) y salmuera (20 ml) y las dos fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró en una mezcla de EtOAc y hexanos (1:3, v:v) y la suspensión resultante se agitó a TA durante toda la noche. El sólido se filtró y se secó para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-fluoro-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.238 g, 94 %) como un sólido bronceado. ESI-MS *m/z* calc. 516.18427, encontrada 517.45 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.99 minutos; método de LC A.

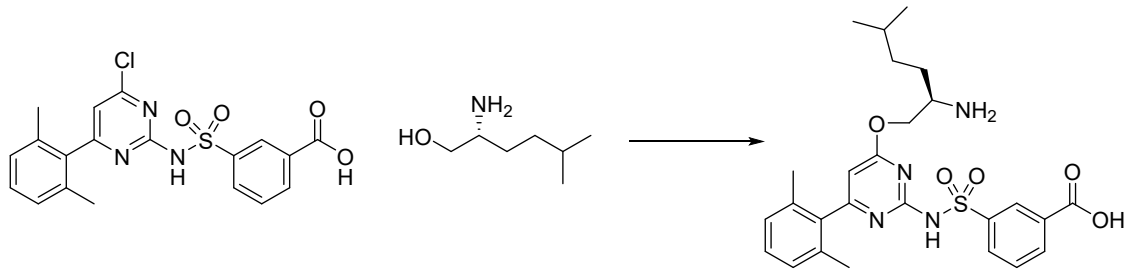
Ejemplo 11: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5-metil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: (2*R*)-2-amino-5-metil-hexan-1-ol



Se añadió lentamente complejo de borano tetrahidrofurano en THF (58 ml de 1 M, 58.000 mmol) a una suspensión de ácido (2*R*)-2-amino-5-metil-hexanoico (4.05 g, 27.893 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (40 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió HCl acuoso (28 ml de 3 M, 84.00 mmol) con mantenimiento de la temperatura por debajo de 25 °C y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. Se añadió MeTHF (100 ml) y el exceso de THF se eliminó por evaporación. La solución se alcalinizó, a pH alrededor de 9, con solución acuosa de NaOH al 25 % (10 ml). La fase orgánica se separó. La capa acuosa se extrajo con MeTHF (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió HCl acuoso (14 ml de 3 M, 42.000 mmol) al residuo, el agua se evaporó a sequedad y después se evaporó junto con isopropanol (3 x 50 ml). Se añadió MTBE (100 ml) al residuo y el solvente se evaporó a sequedad para proporcionar (2*R*)-2-amino-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.231 g, 48 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.82 (br. s., 3H), 5.26 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 3.42 (dt, *J* = 11.3, 5.7 Hz, 1H), 3.00 (br. s., 1H), 1.57 - 1.43 (m, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 131.131, encontrada 132.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.022 minutos. A la fase acuosa, se añadió NaOH acuoso al 25 % (3 ml) y la capa acuosa se extrajo con MeTHF (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió HCl acuoso (14 ml de 3 M, 42.000 mmol) al residuo, el agua se evaporó a sequedad y después se evaporó junto con isopropanol (3 x 50 ml). Se añadió MTBE (100 ml) al residuo y el solvente se evaporó a sequedad para proporcionar un segundo lote de (2*R*)-2-amino-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.227 g, 45 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.94 (br. s., 3H), 5.27 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.58 (dt, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 3.43 (dt, *J* = 11.5, 5.7 Hz, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 1.58 - 1.43 (m, 3H), 1.25 - 1.15 (m, 2H), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 131.131, encontrada 132.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.994 minutos. Cantidad total de 4.458 g y rendimiento total del 95 %. Método de LC K.

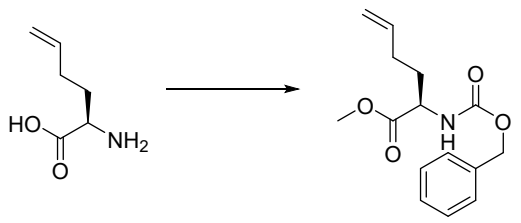
Etapa 2: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5-metil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinaron ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.1 g, 2.632 mmol) y (2*R*)-2-amino-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (538 mg, 3.209 mmol) bajo nitrógeno en THF anhidro (10 ml). A la solución turbia resultante se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.01 g, 10.51 mmol) en una porción para dar como resultado la disolución rápida de los sólidos y una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadieron más (2*R*)-2-amino-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (86 mg, 0.5129 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (sal de sodio) (140 mg, 1.457 mmol) y la mezcla se agitó a TA durante 1.5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), HCl (20 ml de 1 M, 20.00 mmol) y salmuera (20 ml) y las dos fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se trituró en una mezcla de EtOAc y hexanos (1:3, v:v) y la suspensión resultante se agitó a TA durante 1 h. El sólido se filtró y se secó para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5-metil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.32 g, 82 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 512.20935, encontrada 513.59 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.1 minutos; método de LC A.

Ejemplo 12: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

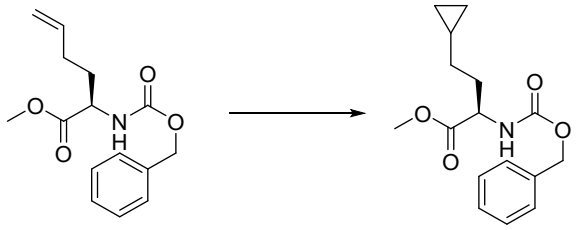
Etapa 1: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)hex-5-enoato de metilo



Se mezcló ácido (2*R*)-2-aminohex-5-enoico (2 g, 15.485 mmol) en MeOH (40 ml) y se enfrió en un baño de acetona y hielo seco a ~-10 °C. Se añadió gota a gota cloruro de tionilo (4.0775 g,

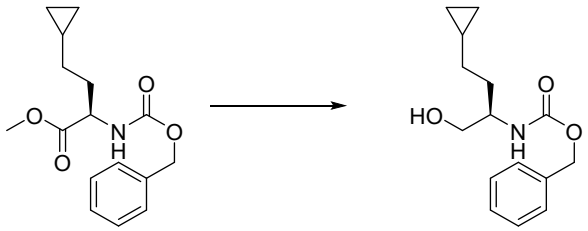
2.5 ml, 34.273 mmol). Después se dejó que la mezcla transparente alcanzara la TA y se agitó durante 24 h. Después se concentró. El sólido blanquecino obtenido se incorporó en DCM (30 ml) y agua (15 ml) y se enfrió en baño de agua con hielo. Se añadió bicarbonato de sodio (8.6 g, 102.37 mmol), seguido de CbzOSu (4.68 g, 18.779 mmol). La mezcla amarillenta se agitó eficientemente durante 15 h (la temperatura del baño de enfriamiento alcanzar TA durante el transcurso). Se añadieron DCM y agua (50 ml cada uno). Se separaron las capas. La solución en DCM se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g), mediante el uso de EtOAc al 5-40 % en hexanos, para dar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)hex-5-enoato de metilo (4.23 g, 94 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 277.1314, encontrada 278.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.86 minutos; método de LC E.

Etapa 2: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butanoato de metilo



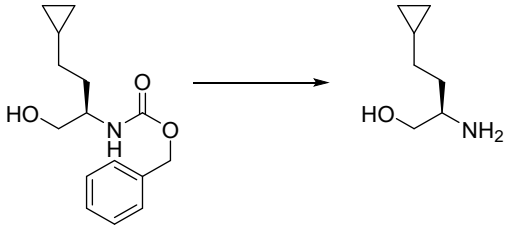
Et_2Zn en hexanos (50 ml de 1 M, 50.000 mmol) se diluyó con DCM (25 ml) y se enfrió a ~-10 °C. Se añadió gota a gota TFA (5.7720 g, 3.9 ml, 50.621 mmol) en DCM (10 ml). La mezcla se agitó a <0 °C durante 15 min. Se añadió CH_2I_2 (12.968 g, 3.9 ml, 48.418 mmol) en DCM (25 ml) en porciones. La mezcla se agitó a la misma temperatura durante 15 min. Después se añadió (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)hex-5-enoato de metilo (3.9 g, 13.360 mmol) en DCM (25 ml) en porciones. La mezcla se agitó durante 15 h (alcanzó TA gradualmente). Se añadió HCl (acuoso 0.2 N) en porciones (40 ml en total). Se añadió más DCM (60 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El aceite residual se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 80 g), mediante el uso de 0-40 % de EtOAc en hexanos, para proporcionar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butanoato de metilo (3.65 g, 89 %) como aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.43 – 7.28 (m, 5H), 5.31 – 5.20 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.49 – 4.35 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.02 – 1.86 (m, 1H), 1.83 – 1.67 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 2H), 0.77 – 0.59 (m,1H), 0.52 – 0.35 (m, 2H), 0.09 – -0.04 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 291.14706, encontrada 292.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.01 minutos; método de LC E.

Etapa 3: N-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo



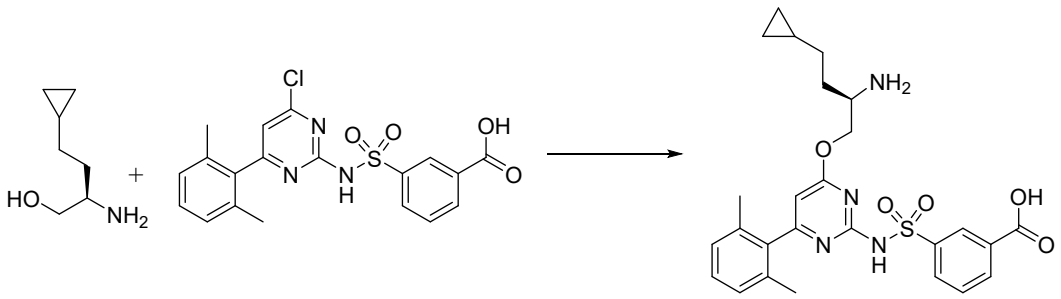
Se disolvió (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-4-ciclopropil-butanoato de metilo (3.94 g, 12.847 mmol) en THF (40 ml) y la solución se enfrió en baño de agua con hielo y se agitó en un globo de nitrógeno. Se añadió $LiBH_4$ en THF (12 ml de 2 M, 24.000 mmol) en pequeñas pociones durante 10 min. El baño de enfriamiento se retiró y la mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió NH_4Cl (20 ml, saturado acuoso) seguido de EtOAc (50 ml) y agua (40 ml). Se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con más agua (30 ml x 2), salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró para dar *N*-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo crudo (3.75 g, 100 %) como aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 263.15213, encontrada 264.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.65 minutos; método de LC E.

Etapa 4: (2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butan-1-ol



Se disolvió *N*-[(1*R*)-3-ciclopropil-1-(hidroximetil)propil]carbamato de bencilo (3.75 g, 12.817 mmol) en EtOH (60 ml). Se añadió HCl acuoso (12.9 ml de 1 M, 12.900 mmol), seguido de Pd en carbón activado (300 mg, 5 % p/p, 0.1410 mmol). La mezcla se sometió al vacío y se rellenó con globo de H_2 y se agitó a TA durante 4 h. Después se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con MeOH. El filtrado combinado se concentró para dar (2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.15 g, 96 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 129.11537, encontrada 130.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.09 minutos; método de LC E.

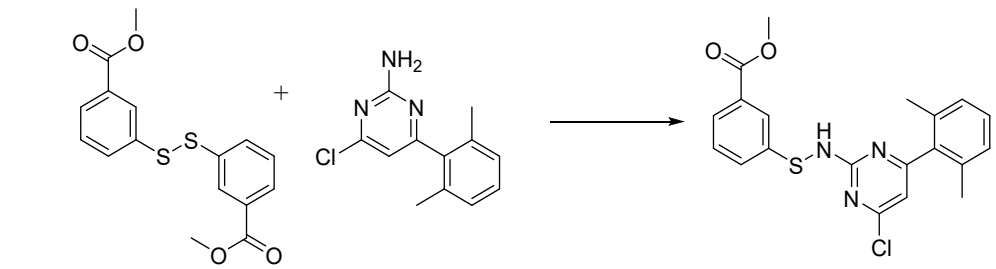
Etapa 5: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se mezclaron ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3 g, 7.1793 mmol) y (2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.15 g, 12.329 mmol) en THF (20 ml) a TA. Se añadió t-butóxido de sodio (2.8 g, 29.135 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió más t-butóxido de sodio (1.4 g, 14.568 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 2 h. Se añadió HCl acuoso (60 ml de 1 M, 60.000 mmol), seguido de EtOAc (60 ml). Se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con más EtOAc (20 ml). La solución de EtOAc combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se reincorporó en EtOAc (~20 ml) y se sonicó brevemente. Se desechó el sobrenadante. El precipitado se disolvió en THF y se transfirió a un vial de traslado y se secó a alto vacío durante 20 h para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-ciclopropil-butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (4.14 g, 95 %) como sólido ligeramente amarillento. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.20 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.28 – 8.05 (m, 5H), 7.69 (t, *J* =.8, 7.8Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.36 (dd, *J* = 11.8, 3.3 Hz,1H), 4.21 (dd, *J* = 11.8, 6.6 Hz, 1H), 3.57 – 3.48 (m, 1H), 1.99 (d, *J* = 8.5 Hz, 6H), 1.72 – 1.63 (m, 2H),1.33 – 1.19 (m, 2H), 0.77 – 0.61 (m, 1H), 0.47 – 0.34 (m, 2H), 0.08 – -0.01 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 510.1937, encontrada 511.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.78 minutos; método de LC H.

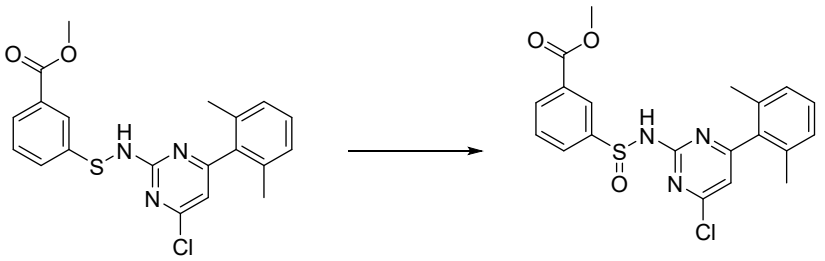
Ejemplo 13: Preparación de Isómero A del ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico

Etapa 1: 3-[[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfanilbenzoato de metilo



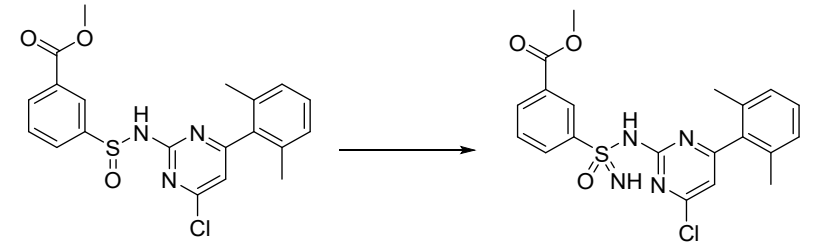
Un matraz de fondo redondo de una boca de 500 ml se cargó, en una atmósfera de N_2, con 3-[(3-metoxicarbonilfenil)disulfanil]benzoato de metilo (26.5 g, 79.244 mmol), diclorometano (167 ml) y piridina (2.9340 g, 3 ml, 37.092 mmol). A la solución ámbar resultante se añadió gota a gota cloruro de sulfurilo (10.7 g, 79.277 mmol) (no se observó exotermia). La solución se volvió de color anaranjado oscuro y se agitó 10 minutos a temperatura ambiente. En otro 2 L matraz de fondo redondo de tres bocas se cargó, en una atmósfera de N_2, 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (25.95 g, 111.04 mmol) y diclorometano (618 ml). La solución de color amarillo claro resultante se enfrió a 2 °C (temperatura interna) mediante el uso de un baño de enfriamiento. Después, se añadió gota a gota trietilamina (47.335 g, 65.2 ml, 467.78 mmol), con mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 10 °C. Una vez que esta solución alcanzó de nuevo 2 °C, la primera solución se añadió gota a gota (exotérmica), con mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 10 °C. La suspensión de color anaranjado pálido resultante se agitó a 2 °C (el baño de enfriamiento no se retiró) durante 1h. La reacción se vertió en solución acuosa de bicarbonato de sodio al 5 % en peso (585 ml, 63 vol.). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar un producto crudo (76.54 g) como aceite viscoso ámbar. El aceite se mezcló con gel de sílice (80 g, 1 parte vs crudo) y DCM. La suspensión se concentró a sequedad para proporcionar un polvo anaranjado fino. Este paquete seco se cargó en gel de sílice (460 g, 6 partes vs crudo) empaquetado con heptano, en un vidrio sinterizado. La elución comenzó con heptano/EtOAc (80/20) (1 L) seguido de 70/30 (5 L). El filtrado (amarillo pálido) se concentró a sequedad. Durante la concentración, se formó un sólido blanco fino. El sólido se suspendió en heptano/EtOAc (95/5) (50 ml), se enfrió en un baño de enfriamiento y se filtró. El sólido blanquecino se lavó con heptano/EtOAc frío (95/5) (50 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfanilbenzoato de metilo (26.46 g, 83 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 - 7.87 (m, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.33 (m, 2H), 7.22 - 7.12 (m, 1H), 7.09 - 6.99 (m, 3H), 6.80 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 2.05 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 399.0808, encontrada 400.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.018 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 3-[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfinamoilbenzoato de metilo



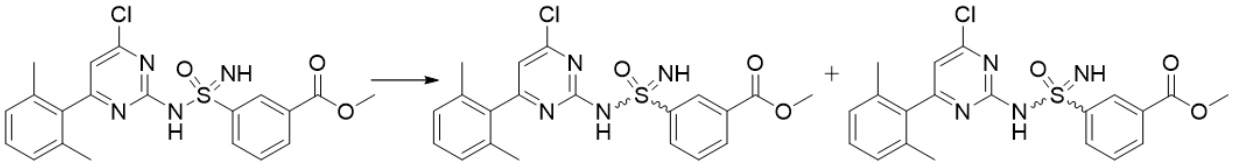
Un matraz de fondo redondo de tres bocas de 500 ml, equipado con una sonda de temperatura interna, se cargó, en una atmósfera de N_2, con 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfanilbenzoato de metilo (26 g, 65.017 mmol) y diclorometano (624 ml). La solución de color amarillo pálido se enfrió a 2 °C (temperatura interna) mediante el uso de un baño de enfriamiento. Después, se añadió ácido 3-cloroperbenzoico (15.6 g, 69.608 mmol) en porciones (exotermia ligera) con mantenimiento de la temperatura interna por debajo de 5 °C. La suspensión de color amarillo claro resultante se agitó 1 h a 2 °C. A la mezcla de reacción se añadió solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 5 % en peso (520 ml, 20 vol.). Se observó una exotermia y la temperatura interna alcanzó 10 °C. La mezcla se vertió en bicarbonato de sodio acuoso al 5 % en peso (520 ml, 20 vol.). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se concentraron a sequedad para proporcionar el producto crudo como aceite amarillo. El aceite se mezcló con heptano/EtOAc (95/5) (200 ml) y se sonicó para obtener una suspensión blanca. Después, la suspensión se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se recuperó por filtración, se lavó con heptano/EtOAc (95/5) frío (100 ml) y se secó a alto vacío para proporcionar 3-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfinamoilbenzoato de metilo (22.76 g, 84 %) como polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.48 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.25 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 2.15 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 415.07574, encontrada 416.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.906 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo



Se cargó un matraz de parte inferior redonda de tres bocas de 3 l, equipado con un embudo de goteo y una sonda de temperatura interna, en una atmósfera de N_2, con 3-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfinamoilbenzoato de metilo (22.5 g, 54.100 mmol) y diclorometano (833 ml). A la solución de color amarillo claro resultante se añadió en porciones 1-cloropirrolidino-2,5-diona (10.11 g, 75.712 mmol). La mezcla de color blanco lechoso se agitó a temperatura ambiente durante 7 h. Después, la reacción se enfrió a 0 °C (baño de enfriamiento) y se añadió gota a gota amoniaco (0.4 M en dioxano) (1.2 L de 0.4 M, 480.00 mmol) durante 35 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio acuoso al 5 % en peso/salmuera 1:1 (1 L). Después de la separación de fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a sequedad para proporcionar el producto crudo como aceite amarillo. El aceite se solubilizó en EtOAc y se concentró a sequedad. Se añadió una mezcla de Hept/EtOAc 95/5 (apareció un sólido blanco) y los solventes se concentraron a sequedad. El sólido se trituró con Hept/EtOAc 95/5 (200 ml). El sólido blanco se recuperó por filtración para proporcionar 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo (23.399 g, 81 %)como un polvo blanquecino que contenía aproximadamente 15 % en peso de succinimida de acuerdo con ^{1}H RMN. Se disolvió 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo (23.399 g, 49.577 mmol) por sonicación a 40 ^{o}C en EtOAc (250 ml). La fase orgánica se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (2 x 100 ml). La fase acuosa se volvió a lavar con EtOAc (100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo (21.98 g, 97 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (ddd, *J* = 8.0, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.23 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.00 (br. s., 2H), 3.90 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 430.08664, encontrada 431.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.975 minutos; método de LC J.

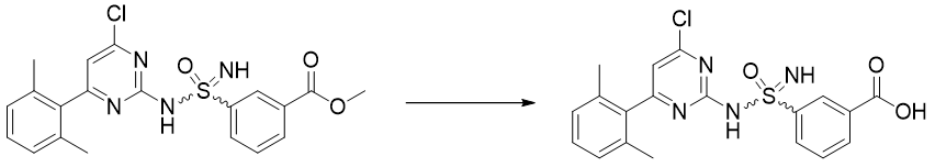
Etapa 4: 3-[[[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo, isómero A, y 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo, isómero B



Isómero A Isómero B

Se disolvió 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo racémico (21.98 g, 47.948 mmol) en una mezcla 1:1 de MeOH/MeCN (concentración de 1.2 g / 25 ml) y se envió a separación por SFC quiral (régimen de flujo: 75 ml/min, 15 % de MeOH, columna: Celulosa 1, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 600 µl). El pico que eluye más rápido por SFC dio después de la evaporación a sequedad y la evaporación junto con 2-metiltetrahidrofurano 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo isómero A (8.38 g, 78 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.39 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.93 - 1.51 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 430.0866, encontrada 431.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.99 minutos. El pico de elución más lento por SFC dio después de la evaporación hasta la sequedad y coevaporación con 2-metiltetrahidrofurano 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo isómero B (8.52 g, 76 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 - 8.07 (m, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.67 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.91 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 1.89 - 1.59 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 430.0866, encontrada 431.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.99 minutos; método de LC J.

Etapa 5: Isómero A del ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico

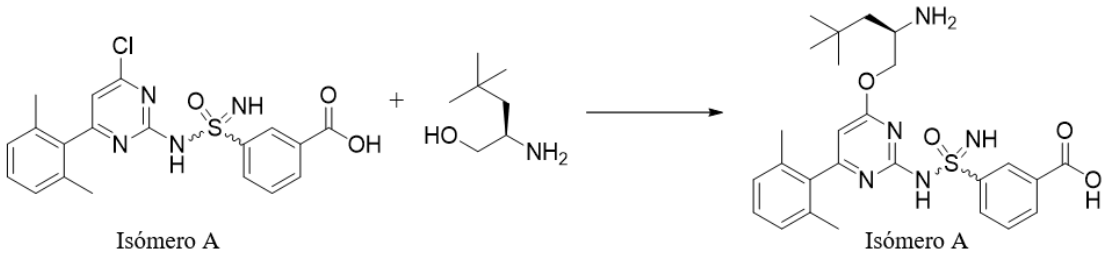


Isómero A Isómero A

A una solución de 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo isómero A (8.38 g, 18.125 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) y agua (170 ml) a 0 °C se añadió hidrato de hidróxido de litio (1.9 g, 45.277 mmol). La solución de color amarillo claro

resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con NH_4Cl acuoso saturado (250 ml) y HCl 1N hasta alcanzar pH = 4. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el isómero A del ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (7.82 g, 96 %) como un sólido beige pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (br. s., 1H), 8.11 (br. s., 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (br. s., 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 1.77 (br. s., 6H). ESI-MS *m/z* calc. 416.07098, encontrada 417.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos; método de LC J.

Etapa 6: Isómero A del ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico



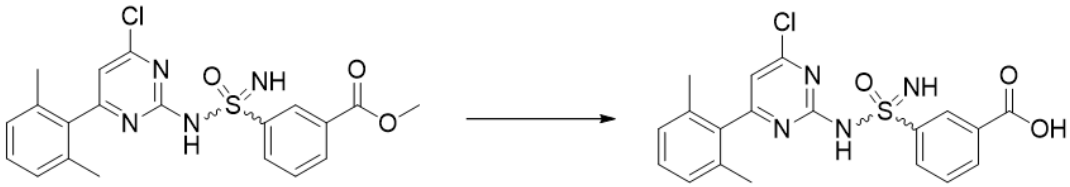
Isómero A Isómero A

Se disolvió ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico isómero A (4 g, 8.5012 mmol) en 2-MeTHF (36 ml) y DMF (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (4.8 g, 49.946 mmol) seguido de (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.8 g, 10.735 mmol). Después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 5.5 h. Se añadió más *terc*-butóxido de sodio (817 mg, 8.5013 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 15 min. a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó tras añadir una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 60 ml). La mezcla de reacción permaneció inmóvil durante la noche a temperatura ambiente y después la mezcla se evaporó hasta la sequedad y el residuo se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}Aq de 120 g mediante el uso de un gradiente de MeCN de 10-100 % en agua ácida (HCl al 0.1 %) para dar después de la liofilización el Isómero A del ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.24 g, 46 %) como un sólido beige pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 - 8.31 (m, 5H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 7.83 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (br. s., 1H), 4.48 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 3.80 (dd, *J* = 11.6, 7.5 Hz, 1H), 3.53 (br.

s., 1H), 2.08 (br. s, 6H), 1.52 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 511.2253, encontrada 512.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos; método de LC J.

Ejemplo 14: Preparación del Isómero B del ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico

Etapa 1: Ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil] benzoico isómero B

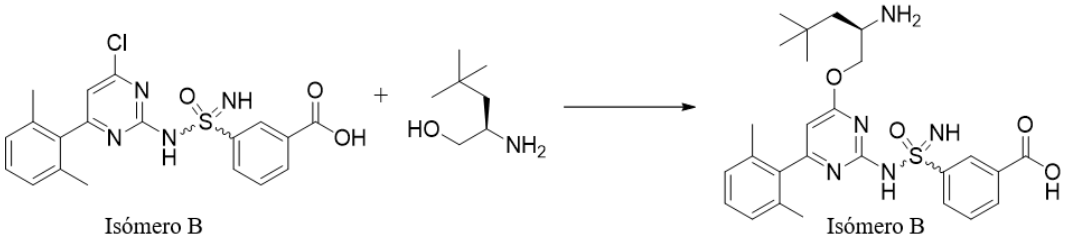


Isómero B

Isómero B

A una solución de 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoato de metilo isómero B (8.52 g, 17.637 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml) y agua (170 ml) a 0 ºC se añadió hidrato de hidróxido de litio (1.85 g, 44.086 mmol). La solución de color amarillo claro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NH_4Cl (200 ml) y algo de HCl 1N (aprox. 30 ml) hasta alcanzar pH = 4. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para dar el isómero B del ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (7.62 g, 96 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (br. s., 1H), 8.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.74 (br. s., 2H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 1.95 - 1.56 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 416.07098, encontrada 417.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.58 minutos; método de LC J.

Etapa 2: Isómero B del ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico



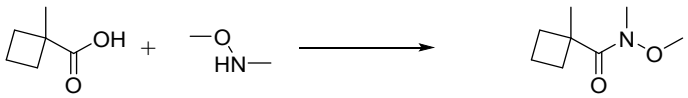
Isómero B

Isómero B

Se disolvió ácido 3-[[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico isómero B (3.97 g, 8.4279 mmol) en 2-MeTHF (36 ml) y DMF (4 ml). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (4.05 g, 42.142 mmol) seguido de (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.7 g, 10.139 mmol). Después la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 6 h. Se añadió más *terc*-butóxido de sodio (2 g, 20.811 mmol) y la mezcla se agitó 18 h a temperatura ambiente. La reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (2 M, 70 ml). La mezcla se evaporó a sequedad y el residuo se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}Aq de 120 g mediante el uso de un gradiente de 5-100 % de MeCN en agua ácida (HCl al 0.1 %) para proporcionar después de la liofilización ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) isómero B (2.13 g, 45 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.55 - 8.33 (m, 5H), 8.29 - 8.20 (m, 2H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.29 (m, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.53 (br. s., 1H), 4.32 (dd, *J* = 11.7, 7.6 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.49 (br. s., 1H), 2.07 (br. s., 6H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 0.93 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 511.2253, encontrada 512.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos; método de LC J.

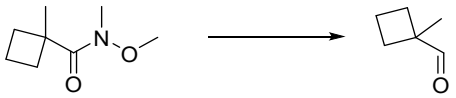
Ejemplo 15: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-ciclobutanocarboxamida



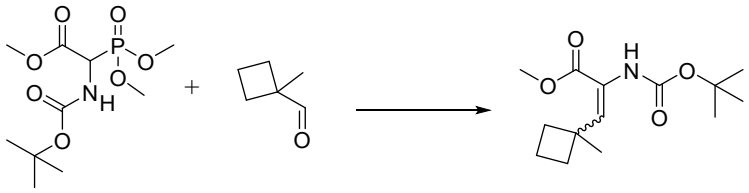
A una solución de ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (18 g, 157.70 mmol) en DMF (200 ml) a 0 °C se añadió clorhidrato de *N*-metoximetanamina (31 g, 317.81 mmol) seguido de HATU (70 g, 184.10 mmol) y trietilamina (50.820 g, 70 ml, 502.22 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (400 ml) y EtOAc (400 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml), se lavó con una solución acuosa de HCl 1N (2 x 400 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 400 ml), agua (2 x 400 ml) y salmuera (2 x 400 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y concentró al vacío para dar *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-ciclobutanocarboxamida (20.5 g, 75 %) como un aceite de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 157.11028, encontrada 158.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 1-Metilciclobutanocarbaldehído



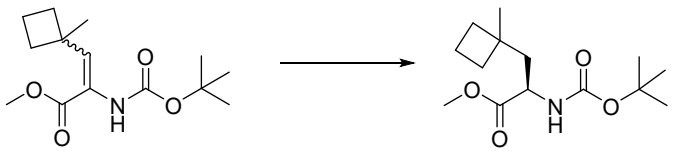
Una solución de *N*-metoxi-*N*,1-dimetil-ciclobutanocarboxamida (20 g, 115.01 mmol) en dioxano seco (100 ml) se añadió a una suspensión de LAH (6.5 g, 171.26 mmol) en dioxano seco (200 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (6.5 ml) seguido de una solución acuosa de NaOH (15 %, 6.5 ml) y después agua (19.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió sulfato de magnesio (10 g). La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se enjuagó con dioxano (100 ml) para proporcionar 1-metilciclobutanocarbaldehído (11.28 g, 100 %) en una solución de dioxano. Esta solución se usará directamente como tal en la siguiente reacción como una solución de dioxano.

Etapa 3: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)prop-2-enoato de metilo



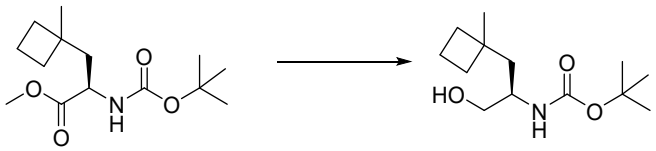
A una solución agitada de 1-metilciclobutanocarbaldehído (en una solución de dioxano) (11.28 g, 114.93 mmol) a 0 °C se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (11.5 g, 38.689 mmol) seguido de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (13.311 g, 14.5 ml, 115.57 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 24 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (250 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice (Gold, 120 g), mediante el uso de un gradiente de 0 a 40 % de EtOAc en heptanos para dar después de la evaporación 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)prop-2-enoato (8.6 g, 82 %) de metilo como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 269.1627, encontrada 214.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos, método de LC I.

Etapa 4: (2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo



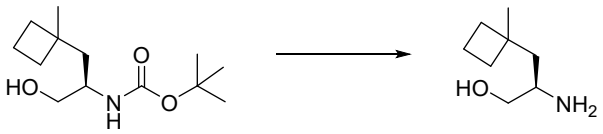
Se disolvió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)prop-2-enoato de metilo (18 g, 65.962 mmol) en etanol (180 ml) y dioxano (90 ml). Se pasó nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió trifluorometanosulfonato de 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (2.5 g, 3.4596 mmol). Se pasó nitrógeno durante 5 minutos y después la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 65 psi y a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío a sequedad y después se añadió una solución de EtOAc y heptanos (1:1, 200 ml) a la mezcla. La solución cruda se filtró en una almohadilla de sílice y la almohadilla se enjuagó con una solución de EtOAc y heptanos (1:1, 400 ml) para proporcionar después de la evaporación (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo (17.5 g, 93 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.91 - 4.77 (m, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.01 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.64 (m, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.23 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 271.1784, encontrada 294.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos; método de LC I.

Etapa 5: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de terc-butilo



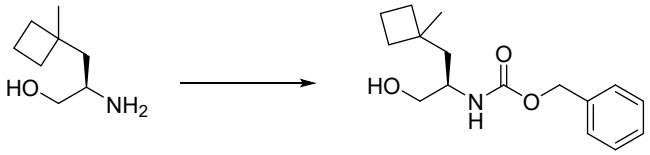
Una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(1-metilciclobutil)propanoato de metilo (17.5 g, 61.267 mmol) en THF (40 ml) a 0 °C se añadió a una suspensión de LAH (3.5 g, 92.216 mmol) en THF (160 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Después la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (3.5 ml) seguido de una solución acuosa de NaOH (15 %, 3.5 ml) y después agua (10.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió sulfato de magnesio (2 g). La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc (100 ml). Después el filtrado se concentró al vacío para proporcionar el *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de *terc*-butilo crudo (15.3 g, 97 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.51 (br. s, 1H), 3.72 (br. s, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 2.47 (br. s, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.61 - 1.49 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.19 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 243.1834, encontrada 188.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos; método de LC I.

Etapa 6: (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol



A una solución de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil] carbamato de *terc*-butilo (15.3 g, 59.731 mmol) en DCM seco (150 ml) se añadió HCl (en dioxano) (150 ml de 4 M, 600.00 mmol) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, se eliminó el solvente al vacío para dar después de la evaporación conjunta con MeCN (2 x 100 ml) (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil) propan-1-ol (sal de clorhidrato) (11 g, 97 %) como un sólido blanco. RMN ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.93 (br. s, 3H), 5.33 (br. s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 11,5, 3.4 Hz, 1H), 3.39 - 3.31 (m, 1H, solapamiento con agua), 3.04 (br. s, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.56 (m, 5H), 1.12 (s, 3H). Varios lotes de 3 reacciones diferentes de (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.25 g, 6.6087 mmol, 1.28 g, 6.7673 mmol y 11 g, 58.156 mmol) se combinaron en agua (75 ml). Después la mezcla resultante se liofilizó para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (12.8 g, 95 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (br. s, 3H), 5.33 (br. s, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.39 - 3.30 (m, 1H, solapado con agua), 3.04 (br. s, 1H), 1.94 - 1.79 (m, 3H), 1.78 - 1.57 (m, 5H), 1.12 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.56 minutos; método de LC I.

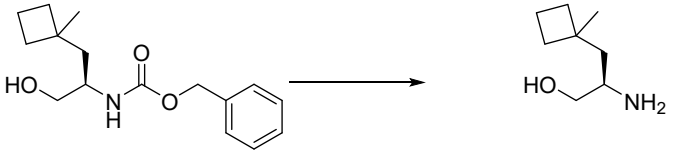
Etapa 7: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de bencilo



A una suspensión agitada de (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol (12.3 g, 81.584 mmol) en THF seco (250 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (25.410 g, 35 ml, 251.11 mmol) seguido de *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (24.5 g, 98.307 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua (250 ml) y EtOAc (250 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice de 330 g, que eluye con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptanos y después por cromatografía de fase inversa en un cartucho GOLD C_{18} de 275 g, que eluye con un gradiente de 40 a 100 % de MeOH en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las

fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (500 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 500 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Después el producto se separó por SFC (Columna Lux 5 µm, Celulosa 4, 250 x 21.2 mm, 21.5 mg/inyección, concentración 53.8 mg/ml, Volumen inyectado 400 µl, Columna T=40 °C, Régimen de flujo 75 ml/min, 20 % de MeOH). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente se evaporó para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de bencilo (13.5 g, 58 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.29 (m, 5H), 5.10 (s, 2H), 4.81 (br. s, 1H), 3.87 - 3.75 (m, 1H), 3.70 - 3.60 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 2.23 (br. s, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.19 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 277.1678, encontrada 278.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos; método de LC I. Las fracciones que contenían el otro enantiómero se combinaron y el solvente se concentró al vacío. El producto se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 80 g, se eluyó con un gradiente de MeOH al 50 % de 100 en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua) y después en un cartucho C_{18} GOLD de 80 g, se eluyó con un gradiente de MeCN al 50 % de 100 en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de bencilo (525 mg, 2 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.31 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.80 (br. s, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 1H), 3.55 - 3.47 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.76 (m, 3H), 1.74 - 1.65 (m, 2H), 1.64 - 1.52 (m, 2H), 1.19 (s, 3H), 1 faltante proton (labile proton). ESI-MS m/z calc. 277.1678, encontrada 278.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.75 minutos; método de LC I.

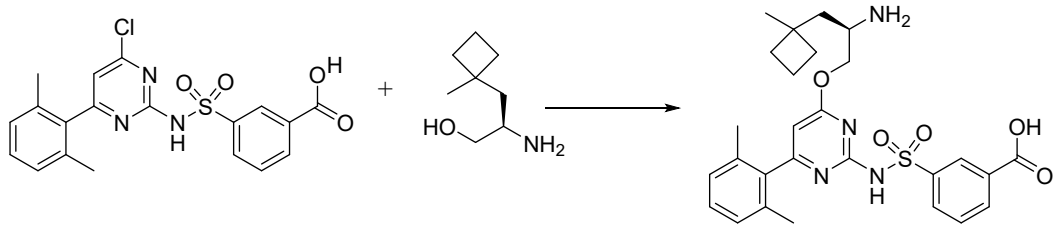
Etapa 8: (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol



A una solución desgasificada de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(1-metilciclobutil)etil]carbamato de bencilo (13.5 g, 47.165 mmol) en metanol (250 ml) se añadió paladio al 10 % en carbono 50 %

húmedo (5.2 g, 2.4431 mmol). Después de purgar con nitrógeno durante 5 minutos, se burbujeó hidrógeno en la solución durante 5 minutos después de lo cual la mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 6 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite® y la almohadilla se enjuagó con metanol (100 ml). El filtrado se concentró al vacío y después se acidificó tras añadir una solución de cloruro de hidrógeno (en metanol) (50 ml de 3 M, 150.00 mmol) al producto. La mezcla se agitó 5 minutos a temperatura ambiente y después se concentró al vacío para dar después de la liofilización (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (7.68 g, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 (br. s, 3H), 5.23 (br. s, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 1.95 - 1.70 (m, 4H), 1.70 - 1.58 (m, 3H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.11 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.64 minutos; método de LC I.

Etapa 9: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

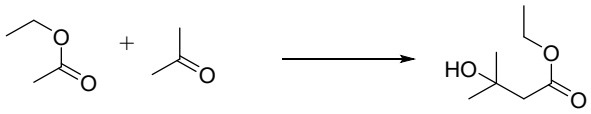


Una solución de (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propan-1-ol (7.65 g, 50.741 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (40 ml) se añadió a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (23 g, 55.042 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (200 ml). La mezcla se enfrió hasta 10-15 °C y después se añadió *terc*-butóxido de sodio (30 g, 312.16 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 2 horas, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1 N (300 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (1 x 500 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 275 g, se eluyó con un gradiente de 20 a 100 % de MeOH en agua ácida (0.1 % de ácido clorhídrico en agua) para dar después de la evaporación ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato)

(24.25 g, 78 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.48 - 8.35 (m, 4H), 8.13 (t, J = 9.3 Hz, 2H), 7.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 4.32 (dd, J = 11.6, 2.6 Hz, 1H), 4.06 (dd, J = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.47 (br. s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.62 (m, 5H), 1.58 - 1.47 (m, 1H), 1.16 (s, 3H). 2H perdido, protones lábiles. ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos; método de LC J.

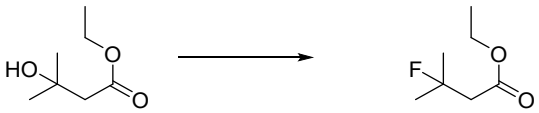
Ejemplo 16: Preparación de ácido 3-[[4-(2-amino-5-fluoro-5-metil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 3-Hidroxi-3-metil-butanoato de etilo



Se añadió acetato de etilo (5.0512 g, 5.6 ml, 57.332 mmol) gota a gota a una solución de (bis(trimetilsilil)amino)litio (en THF) (39 ml de 1.5 M, 58.500 mmol) en THF (56 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió acetona (3.9550 g, 5 ml, 68.097 mmol) y la mezcla de reacción se dejó agitar 10 min. Se añadió HCl (2 M, 35 ml) a la mezcla de reacción que después se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-hidroxi-3-metil-butanoato de etilo (7.84 g, 89 %) como un aceite amarillo transparente ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.59 (s, 1H), 2.48 (s, 2H), 1.31 - 1.26 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 146.0943, encontrada 169.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.3 minutos; método de LC I.

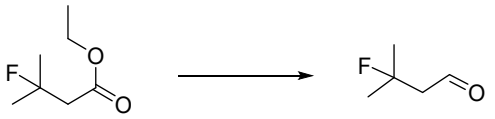
Etapa 2: 3-Fluoro-3-metil-butanoato de etilo



Se añadió desoxo-flúor (solución en tolueno) (26 g, 50 % p/p, 58.759 mmol) a una solución de 3-hidroxi-3-metil-butanoato de etilo (7.5 g, 48.740 mmol) en DCM (125 ml) a -78 °C. La reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml), se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para

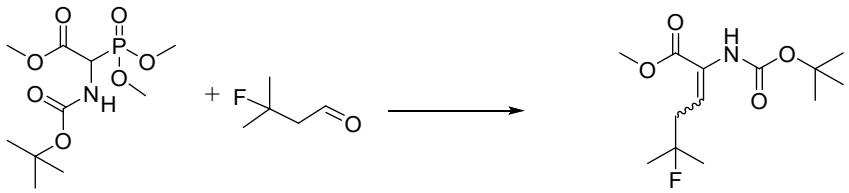
proporcionar 3-fluoro-3-metil-butanoato de etilo crudo (4.8 g, 53 %) como un aceite transparente ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.66 (d, *J* = 16.1 Hz, 2H), 1.49 (d, *J* = 21.8 Hz, 6H), 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). Esto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 3: 3-Fluoro-3-metil-butanal



Se añadió lentamente DIBAL (en tolueno) (8.7 ml de 1 M, 8.7000 mmol) a una solución de 3-fluoro-3-metil-butanoato de etilo (1 g, 5.3990 mmol) en DCM (10 ml) a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso concentrado (20 ml) y HCl 1N (5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se dejó agitar durante 30 min. Se añadió DCM (100 ml) a la mezcla y se agitó. La fase acuosa se separó y se lavó con más DCM (25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio durante toda la noche y después se filtraron para proporcionar una solución de 3-fluoro-3-metil-butanal al ~0.3 % (185 g, 99 %) como solución transparente. Esta solución se usó directamente en la siguiente etapa.

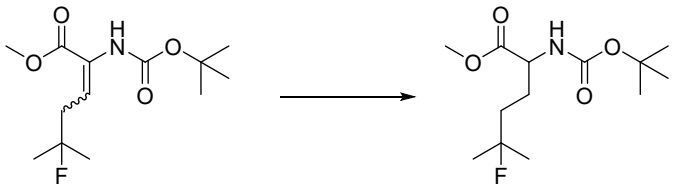
Etapa 4: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hex-2-enoato de metilo



A una solución agitada de 3-fluoro-3-metil-butanal (3 % en DCM) (185 g, 5.3302 mmol) a 0 °C se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (500 mg, 1.6821 mmol) seguido de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (580 mg, 5.0357 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió agua (100 ml) y DCM (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice de 40 g, mediante el uso de un gradiente de 0 a 40 % de EtOAc en heptanos para proporcionar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hex-2-enoato de metilo (383 mg, 83 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.11 (br. s.,

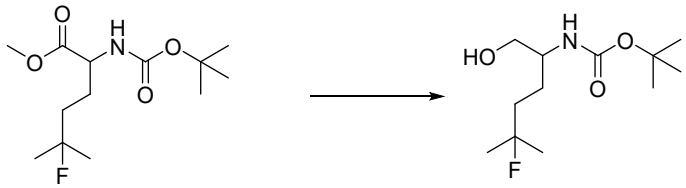
1H), 3.80 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 20.3, 7.6 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H). 19F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -138.20 (br. s., 1F). ESI-MS m/z calc. 275.1533, encontrada 298.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.73 minutos; método de LC I.

Etapa 5: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hexanoato de metilo



Se añadió paladio (sobre carbono) (400 mg, 0.1879 mmol) a una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hex-2-enoato de metilo (380 mg, 1.3802 mmol) en metanol (4 ml) y se inyectó hidrógeno en la suspensión con un globo de hidrógeno equipado con una aguja fina de manera continua durante 30 min. La mezcla cruda se filtró con un filtro de jeringa y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} mediante el uso de acetonitrilo del 5 al 100 % en agua ácida (con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hexanoato de metilo (250 mg, 65 %) como un aceite transparente ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.69 - 1.57 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.34 (d, *J* = 21.5 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 277.1689, encontrada 300.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC I.

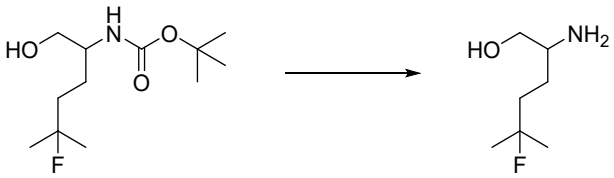
Etapa 6: N-[4-fluoro-1-(hidroximetil)-4-metil-pentil]carbamato de terc-butilo



A una solución de 2-(terc-butoxicarbonilamino)-5-fluoro-5-metil-hexanoato de metilo (230 mg, 0.8293 mmol) en etanol (6 ml) a 0 °C se añadió borohidrato de litio (340 mg, 15.608 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó 1 h a esta temperatura y después se dejó calentar a temperatura ambiente agitada durante otros 30 min, después se añadió agua (20 ml) a la mezcla de reacción que después se dejó en agitación durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se transfirió a una solución acuosa fría de HCl 0.1N (40 ml) y esta mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-[4-fluoro-1-(hidroximetil)-4-metil-

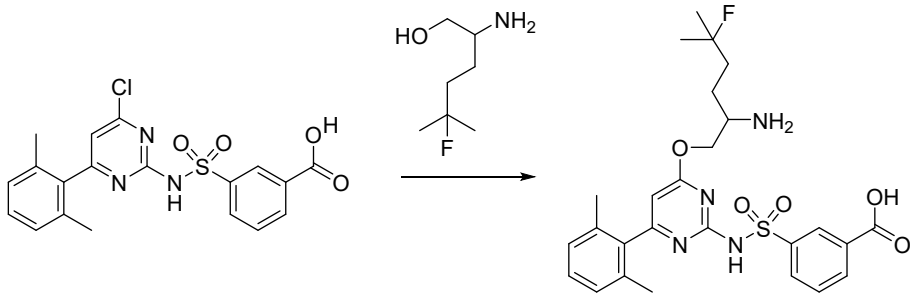
pentil]carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 99 %) como un aceite transparente ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.66 (br. s., 1H), 3.78 - 3.53 (m, 3H), 2.32 (br. s., 1H), 1.82 - 1.58 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.36 (d, *J* = 21.8 Hz, 6H). 19F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -139.16 (br. s., 1F). ESI-MS m/z calc. 249.174, encontrada 272.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos; método de LC I.

Etapa 7: 2-Amino-5-fluoro-5-metil-hexan-1-ol



Se añadió cloruro de hidrógeno (en dioxano) (2 ml de 4 M, 8.0000 mmol) a una solución de *N*-[4-fluoro-1-(hidroximetil)-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo (240 mg, 0.8182 mmol) en DCM (2 ml) y la mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en agua pura y se concentró a presión reducida, el residuo resultante se volvió a disolver después en agua y se liofilizó para proporcionar 2-amino-5-fluoro-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (138 mg, 86 %) sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.95 (br. s., 3H), 5.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.59 (dt, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 3.45 (dt, *J* = 11.4, 5.7 Hz, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 1.71 - 1.57 (m, 4H), 1.30 (d, *J* = 22.0 Hz, 6H). 19F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -136.12 (nonu, *J* = 20.4 Hz, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 149.1216, encontrada 150.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.29 minutos; método de LC I.

Etapa 8: Ácido 3-[[4-(2-amino-5-fluoro-5-metil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

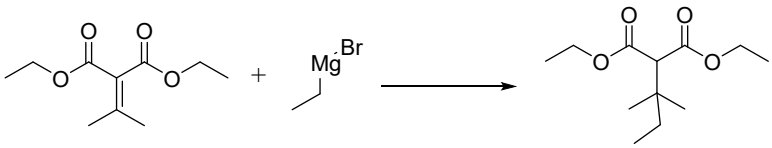


Un matraz secado con llama en atmósfera de nitrógeno se cargó con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (325 mg, 0.7778 mmol), 2-amino-5-fluoro-5-metil-hexan-1-ol (sal de clorhidrato) (134 mg, 0.6856 mmol), 2-MeTHF (15 ml) y DMF anhidro (1.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después se añadió *terc*-butóxido de sodio

(375 mg, 3.9020 mmol). La reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La reacción se enfrió a 0 °C y después se diluyó con 2-metiltetrahidrofurano (150 ml) y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (150 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en una C_{18} mediante el uso de una columna Gold de 50 g y se eluyó con un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo en agua ácida (que contenía 0.1 % v/v de ácido clorhídrico). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, después se secaron por congelación para proporcionar ácido 3-[[4-(2-amino-5-fluoro-5-metil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (305 mg, 64 %) como un sólido esponjoso blanco ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (br. s., 1H), 12.60 - 11.86 (m, 1H), 8.45 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 - 8.03 (m, 5H), 7.69 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.32 (br. s., 1H), 4.49 - 4.34 (m, 1H), 4.28 (dd, J = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.61 - 3.50 (m, 1H), 2.00 (br. s., 6H), 1.83 - 1.61 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 6H). 19F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -136.46 (s, 1F). ESI-MS *m/z* calc. 530.1999, encontrada 531.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.42 minutos; método de LC J.

Ejemplo 17: Preparación de ácido 3-[[4-(2-amino-4,4-dimetil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

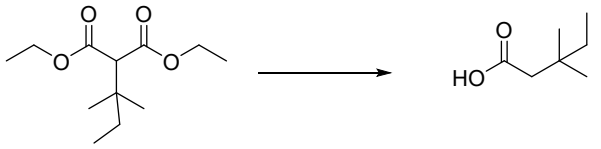
Etapa 1: 2-(1,1-dimetilpropil)propanodioato de dietilo



A una solución de isopropilidenonato de dietilo (2 g, 9.9884 mmol) en THF (60 ml) se añadió CuI (2.85 g, 14.965 mmol). Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió gota a gota una solución de bromuro de etilmagnesio en THF (30 ml de 1 M, 30.000 mmol) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con HCl 1 N (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 60 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(1,1-dimetilpropil)propanodioato de dietilo (2.4 g, 99 %) como un aceite parduzco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 4H), 3.33 (s, 1H), 1.48 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 6H),

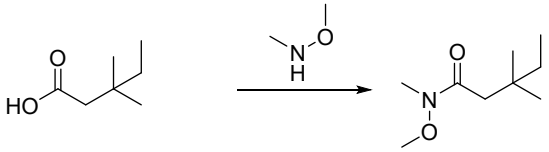
1.09 (s, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 230.15181, encontrada 231.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos; método de LC I.

Etapa 2: Ácido 3,3-dimetilpentanoico



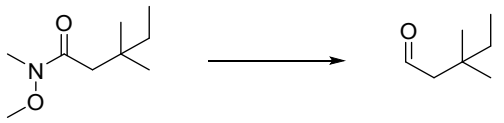
A una solución de 2-(1,1-dimetilpropil)propanodioato de dietilo (2.4 g, 9.9001 mmol) en DMSO (50 ml) y agua (10 ml) se añadió hidrato de hidróxido de litio (2.1 g, 50.043 mmol) y la mezcla se agitó a 120 °C durante 22 horas. La mezcla se acidificó a pH 2-3 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con acetato de etilo (2 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 30 ml) y agua (30 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3,3-dimetilpentanoico (1.23 g, 91 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.23 (s, 2H), 1.39 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.02 (s, 6H), 0.87 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); un protón lábil perdido. ESI-MS *m/z* calc. 130.09938, encontrada 131.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos; método de LC I.

Etapa 3: *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-pentanamida



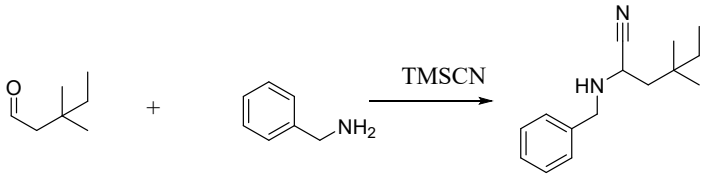
A una solución de ácido 3,3-dimetilpentanoico (1.23 g, 8.9757 mmol) en DMF (28 ml) se añadió a 15-20 °C (baño de agua) *N*-metoximetanamina (sal de clorhidrato) (1.1 g, 11.277 mmol), DIPEA (3.6358 g, 4.9 ml, 28.132 mmol) y después HATU (5.39 g, 14.176 mmol). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 75 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (columna: 100 g. Gradiente: acetato de etilo al 0-20 % en heptanos) dio *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-pentanamida (1.19 g, 76 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.40 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.00 (s, 6H), 0.86 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 173.14159, encontrada 174.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.72 minutos; método de LC I.

Etapa 4: 3,3-Dimetilpentanal



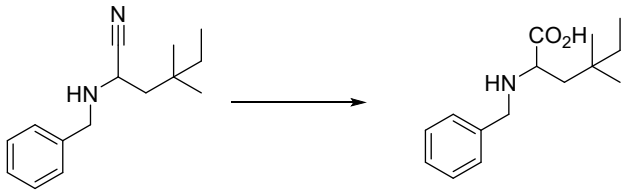
A una solución de *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-pentanamida (1.12 g, 6.3999 mmol) en THF (20 ml) se añadió hidrato de aluminio y litio (736 mg, 19.392 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó lentamente con agua (40 ml) y se extrajo con MTBE (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 45 ml), se secaron en sulfato de sodio y se filtraron para dar 3,3-dimetilpentanal crudo (730.77 mg, 100 %) como una solución incolora en MTBE/THF.

Etapa 5: 2-(Bencilamino)-4,4-dimetil-hexanonitrilo



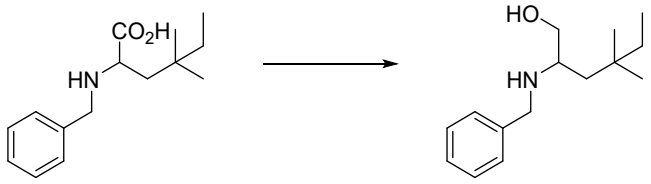
Un matraz de fondo redondo de tres cuellos equipado con una trampa de NaOH 6N se cargó con 3,3-dimetilpentanal (730.77 mg, 6.3999 mmol) como una solución de MTBE/THF 3:1 (~80 ml) y bencilamina (765.18 mg, 0.78 ml, 7.1410 mmol). A la mezcla se añadió lentamente a 0 °C de ácido acético (411.84 mg, 0.39 ml, 6.8581 mmol) y después trimetilsililcianuro (642.33 mg, 0.81 ml, 6.4747 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (columna: 120 g. Gradiente: metanol al 0-10 % en diclorometano) dio 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexanonitrilo (761 mg, 49 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 4.08 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 7.6, 5.6 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 14.2, 7.6 Hz, 1H), 1.66 (dd, *J* = 14.1, 5.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.25 (m, 3H), 0.94 (s, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 230.1783, encontrada 231.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos; método de LC I.

Etapa 6: Ácido 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexanoico



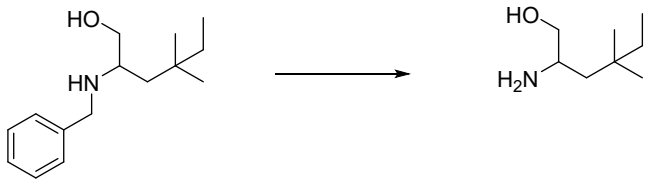
Se disolvió 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexanenitrilo (761 mg, 3.1319 mmol) en ácido acético (4.2240 g, 4 ml, 70.339 mmol) y ácido clorhídrico (24 ml de 12 M, 288.00 mmol) y se agitó a 100 °C durante 96 horas. La solución se enfrió a 10-15 °C, el pH se aumentó a 3-4 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, la mezcla se filtró y se secó al vacío para dar ácido 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexanoico (685 mg, 88 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.52 - 7.42 (m, 5H), 4.15 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.05 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 9.3, 3.4 Hz, 1H), 1.94 (dd, *J* = 14.1, 9.4 Hz, 1H), 1.51 (dd, *J* = 13.8, 3.5 Hz, 1H), 1.38 - 1.29 (m, 2H), 0.93 (s, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H); two labile protons faltante. ESI-MS *m/z* calc. 249.17288, encontrada 250.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.32 minutos; método de LC I.

Etapa 7: 2-(Bencilamino)-4,4-dimetil-hexan-1-ol



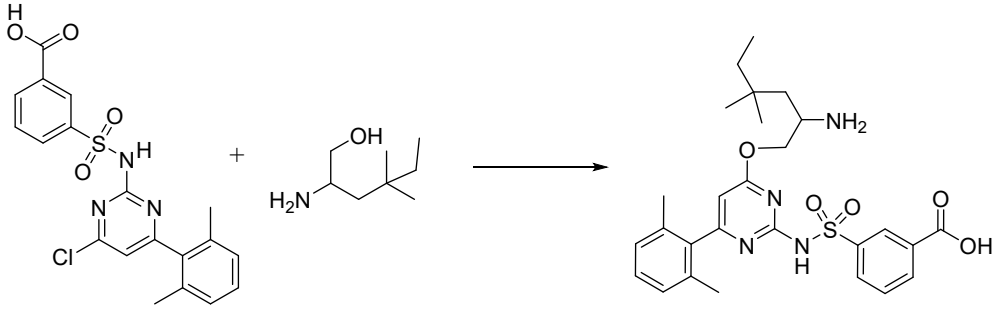
A una solución de ácido 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexanoico (685 mg, 2.7444 mmol) en THF anhidro (10 ml) se añadió gota a gota a 0 °C una solución compleja de tetrahidrofurano y borano en THF (8.3 ml de 1 M, 8.3000 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y después se inactivó mediante la adición lenta de metanol (10 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se separó entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (40 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente hasta la solubilización completa, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexano-1-ol (570 mg, 84 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.28 (m, 5H), 3.82 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.74 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 3.25 (dd, *J* = 10.5, 6.4 Hz, 1H), 2.79 - 2.73 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 4H), 0.88 (s, 3H), 0.88 (s, 3H), 0.83 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 235.19362, encontrada 236.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.3 minutos; método de LC I.

Etapa 8: 2-Amino-4,4-dimetil-hexan-1-ol



A una solución desgasificada de 2-(bencilamino)-4,4-dimetil-hexan-1-ol (560 mg, 2.2603 mmol) en metanol (17 ml) se añadió 10 % en peso de paladio sobre carbono (50 % húmedo) (400 mg, 0.1879 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y después se burbujeó hidrógeno en la solución durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 22 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, la almohadilla se enjuagó con metanol (15 ml), y el filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-amino-4,4-dimetil-hexano-1-ol (305 mg, 88 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.55 - 3.47 (m, 1H), 3.18 (dd, *J* = 10.3, 8.8 Hz, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 1.36 - 1.21 (m, 4H), 1.13 (dd, *J* = 14.5, 6.7 Hz, 1H), 0.91- 0.90 (m, 6H), 0.84 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H); Two labile protons faltante. ESI-MS *m/z* calc. 145.14667, encontrada 146.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.98 minutos; método de LC I.

Etapa 9: Ácido 3-[[4-(2-Amino-4,4-dimetil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

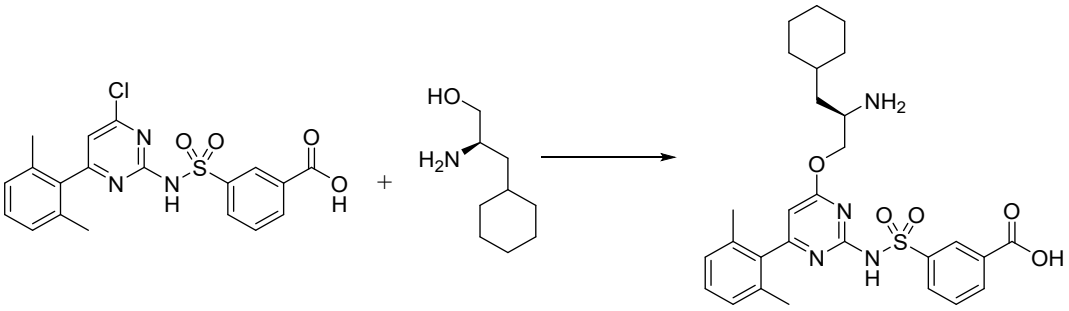


A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (870 mg, 2.0820 mmol) y 2-amino-4,4-dimetil-hexan-1-ol (302 mg, 1.9753 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (8 ml) y *N,N*-dimetilformamida (0.8 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (800 mg, 8.3244 mmol) a 10-15°C. La mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadió más ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (246 mg, 0.5887 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (225 mg, 2.3412 mmol) y la mezcla se agitó durante 45 minutos. La reacción se inactivó con ácido clorhídrico 1N (20 ml) y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: 80 g C_{18}. Gradiente: 5-

100 % de MeCN en agua con ácido clorhídrico al 0.1 %). La fracción que contenía el producto se concentró para eliminar el acetonitrilo, se acidificó a pH 1-2 con ácido clorhídrico 1N y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (30 ml), se filtró y el precipitado se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml). El sólido restante se liofilizó en MeCN/agua 1:5 (25 ml) para dar ácido 3-[[4-(2-amino-4,4-dimetil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (670 mg, 59 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.99 (br. s., 1H), 8.46 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.36 - 7.84 (m, 4H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (br. s., 1H), 4.32 (dd, J = 11.6, 3.1 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.01 (br. s., 6H), 1.58 (dd, J = 14.7, 7.3 Hz, 1H), 1.47 (dd, J = 14.7, 3.7 Hz, 1H), 1.24 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 0.88 (s, 3H), 0.87 (s, 3H), 0.79 (t, J = 7.5 Hz, 3H); two labile protons faltante. ESI-MS *m/z* calc. 526.225, encontrada 527.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.54 minutos; método de LC J.

Ejemplo 18: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

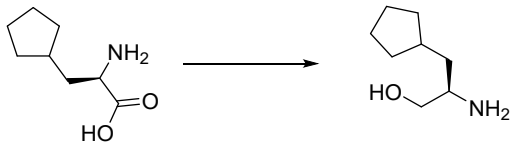


Se combinó ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (500 mg, 1.197 mmol) con (2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propan-1-ol (198 mg, 1.259 mmol) en THF (2.5 ml) y se agitó vigorosamente durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (600 mg, 6.243 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se volvió muy tibia al tacto. La agitación continuó sin ningún calentamiento externo durante 15 minutos. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo unas 2x adicionales con acetato de etilo. El producto acuoso se diluyó con un volumen igual de salmuera y se extrajo un tiempo adicional con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron para dar como un sólido

blanquecino, 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclohexil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (699.7 mg, 83 %). ESI-MS *m/z* calc. 538.225, encontrada 539.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.51 minutos; método de LC A.

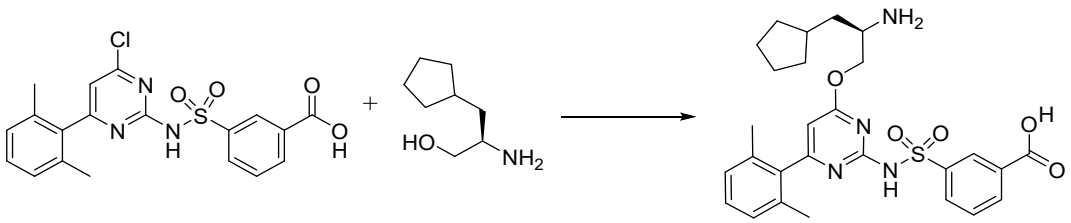
Ejemplo 19: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: (2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propan-1-ol



A una suspensión agitada de ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propanoico (1.00 g, 6.361 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (12 ml) se añadió borano-tetrahidrofurano (15 ml de 1.0 M, 15.00 mmol) a 0-4 ºC (baño de enfriamiento-agua), la mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla heterogénea se convirtió en una solución transparente. A continuación se añadió ácido clorhídrico (30 ml de 1.0 M, 30.00 mmol) lentamente a 0-4 ºC (baño de enfriamiento-agua). La mezcla de reacción se agitó durante 45 min a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron a presión reducida. El residuo sólido se trató con hidróxido de sodio acuoso (12.72 ml de 1.0 M, 12.72 mmol) La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (2x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un semisólido. Este último se incorporó en diclorometano (20 ml) y se trató con cloruro de hidrógeno (4 M en dioxano) (5 ml de 4 M, 20.00 mmol) cuidadosamente a 0 ºC, y se agitó durante 1 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se trituraron con hexanos. A continuación, la eliminación de los volátiles a presión reducida y secado adicional proporcionó (2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.520 g, 133 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 3H), 5.26 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.46 - 3.41 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.61 - 1.54 (m, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 3H), 1.05 (qd, *J* = 7.8, 3.7 Hz, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 142.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.69 minutos; método de LC A (gradiente 1-50 % de MeCN).

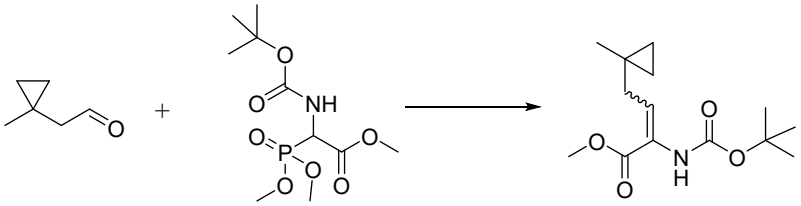
Etapa 2: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una mezcla agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.0 g, 2.393 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (0.55 g, 3.061 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (15 ml) se purgó durante 5 min. A continuación se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (1.20 g, 10.08 mmol) a la vez. La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 20 h (durante toda la noche). La reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico frío (20 ml de 1 M, 20.00 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclopentil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (387 mg, 29 %) como un sólido incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.12 minutos; método de LC A.

Ejemplo 20: Preparación de ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

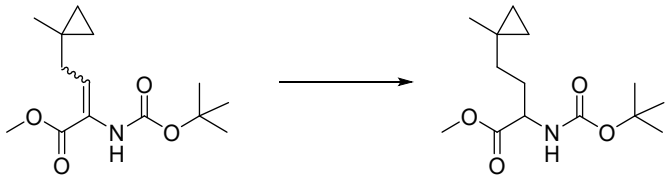
Etapa 1: 2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de metilo



El nitrógeno se burbujeó a la solución cruda de 2-(1-metilciclopropil)acetaldehído (9.8 g, 99.854 mmol) en diclorometano. A continuación se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (14.8 g, 49.791 mmol) y la mezcla se enfrió hasta 0 °C después de lo cual se añadió 1,8-diazabiciclo[5,4.0]undec-7-eno (38.684 g, 38 ml, 254.10 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos. A continuación, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano

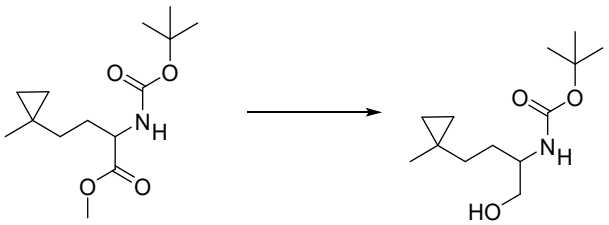
(3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color marrón oscuro que se purificó mediante cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna: HP Gold de 120 g; gradiente: 0 al 40 % de acetato de etilo en heptanos, 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de metilo (11.370 g, 81 %) como un aceite de color amarillo pálido que cristalizó al reposar. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.68 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.95 (br. s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.14 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.04 (s, 3H), 0.40 - 0.35 (m, 2H), 0.34 - 0.29 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 269.1627, encontrada 214.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)butanoato de metilo



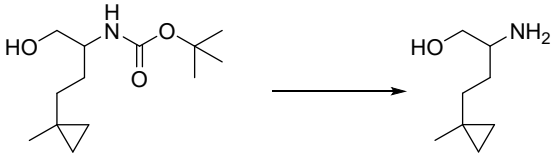
A una solución agitada de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)but-2-enoato de metilo (11.33 g, 39.963 mmol) en metanol (130 ml) se añadió cloruro de níquel (II) hexahidratado (9.5 g, 39.968 mmol). La suspensión verde se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente hasta que se formó una solución homogénea verde. A continuación se añadió una solución de borohidrato de sodio (15.2 g, 401.77 mmol) en metanol (130 ml). La suspensión negra resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición de agua (200 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)butanoato de metilo crudo (10.54 g, 92 %) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 1H), 1.77 - 1.63 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 - 1.21 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.32 - 0.15 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 271.1784, encontrada 172.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos; método de LC I.

Etapa 3: *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclopropil)butanoato de metilo (3.41 g, 11.586 mmol) crudo se disolvió en tetrahidrofurano anhidro (70 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió borohidruro de litio (650 mg, 26.855 mmol) a la solución y la reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió borohidruro de litio complementario (650 mg, 26.855 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas adicionales, después de lo cual se añadió otro lote de borohidruro de litio (650 mg, 26.855 mmol). A continuación la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se añadió a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de *terc*-butilo crudo (3.09 g, 101 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.58 (br. s, 1H), 3.72 - 3.49 (m, 3H), 2.42 (br. s, 1H), 1.68 - 1.57 (m, 1H), 1.54 - 1.40 (m, 10H), 1.37 - 1.20 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.30 - 0.19 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 243.1834, encontrada 266.2 $(M+23)^+$;188.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos; método de LC I.

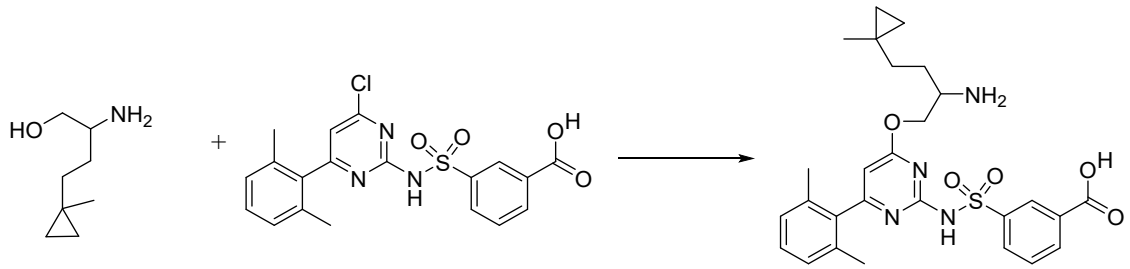
Etapa 4: 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol



A una solución agitada de *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de *terc*-butilo (882 mg, 3.6245 mmol) en diclorometano (20 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno 4 M en dioxano (10 ml de 4 M, 40.000 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se concentró a presión reducida y el sólido se coevaporó con metanol (3 x 10 ml) y después se liofilizó para dar 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol (sal de clorhidrato)

(604 mg, 88 %) como un polvo blanquecino que podría usarse en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.89 (br. s, 3H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.47 - 3.36 (m, 1H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 2H), 1.30 - 1.19 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.31 - 0.15 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.81 minutos; método de LC I.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

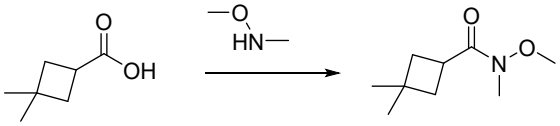


Se añadió una solución de 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol (sal de clorhidrato) (604 mg, 3.3614 mmol) en *N,N*-dimetilformamida anhidra (3.5 ml) a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.2 g, 2.8717 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (35 ml). La reacción se enfrió hasta 10-15 °C y después se añadió *terc*-butóxido de sodio (700 mg, 7.2838 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 10-15 °C y después se añadió *terc*-butóxido de sodio complementario (700 mg, 7.2838 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y después se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1N (40 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos y después se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de magnesio y después se concentraron a presión reducida para dar un sólido esponjoso amarillo pálido que se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: 120 g C_{18}; gradiente: metanol al 10 a 45 % en agua que contenía 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 35 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua residual se evaporó conjuntamente con metanol (6 x 10 ml) y el residuo se liofilizó para dar ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (586 mg, 29 %) como un sólido blanco esponjoso. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 (br. s, 1H), 8.49 - 8.41 (m, 1H), 8.16 - 8.03 (m, 5H), 7.69 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.31 (br. s, 1H), 4.38 (dd, *J* = 12.0, 3.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, *J* = 11.9, 6.2 Hz, 1H), 3.55 - 3.48 (m, 1H, solapado con

agua), 2.00 (br. s, 6H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.37 - 1.22 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.37 - 0.10 (m, 4H). (1H perdido, protón lábil). ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.53 minutos; método de LC J.

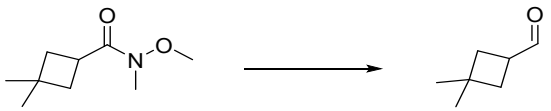
Ejemplo 21: Preparación de ácido 3-[[4-[2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-ciclobutanocarboxamida



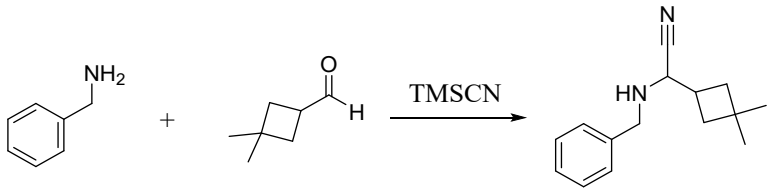
A una solución de ácido 3,3-dimetilciclobutanocarboxílico (2 g, 15.136 mmol), *N*-metoximetanamina (sal de clorhidrato) (3.01 g, 30.241 mmol) y HATU (6.44 g, 16.598 mmol) en DMF (30 ml) a 0 °C se añadió trietilamina (4.6464 g, 6.4 ml, 45.918 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 21 horas. La mezcla se diluyó con agua (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de ácido clorhídrico 1 N (2 x 30 ml), una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-ciclobutanocarboxamida (2.72 g, 99 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.65 (s, 3H), 3.49 - 3.31 (m, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.09 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 171.12593, encontrada 172.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 3,3-dimetilciclobutanocarbaldehído



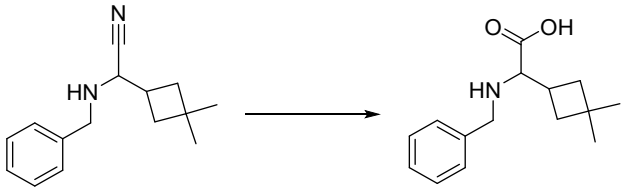
A una suspensión de hidrato de litio y aluminio (860 mg, 22.659 mmol) en THF seco (15 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de *N*-metoxi-*N*,3,3-trimetil-ciclobutanocarboxamida (2.72 g, 14.931 mmol) en THF seco (15 ml). La mezcla se agitó 5 min a 0 °C y después se dejó alcanzar la ta y se agitó durante 2 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 40 ml), se secaron en sulfato de sodio y se filtraron para dar 3,3-dimetilciclobutanocarbaldehído (1.6748 g, 100 %) crudo como una solución incolora en MTBE/THF.

Etapa 3: 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acetonitrilo



Se cargó un matraz de parte inferior redonda de tres bocas equipado con una trampa de NaOH 6 N con 3,3-dimetilciclobutanocarbaldehído (1.675 g, 14.933 mmol) crudo como una solución de MTBE/THF 5:1 (~180 ml) y bencilamina (1.8149 g, 1.85 ml, 16.937 mmol). A la mezcla se añadió lentamente a 0 °C ácido acético (971.52 mg, 0.92 ml, 16.178 mmol) y después cianuro de trimetilsililo (1.5146 g, 1.91 ml, 15.267 mmol). La mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas. La mezcla se diluyó con agua (150 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (columna: 120 g. gradiente: acetato de etilo 0-20 % en heptanos) proporcionó 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acetonitrilo (1.66 g, 47 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.27 (m, 5H), 4.07 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.46 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 2H), 1.79 - 1.64 (m, 2H), 1.16 (s, 3H), 1.09 (s, 3H); 1 labile proton faltante. ESI-MS *m/z* calc. 228.16264, encontrada 229.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos; método de LC I.

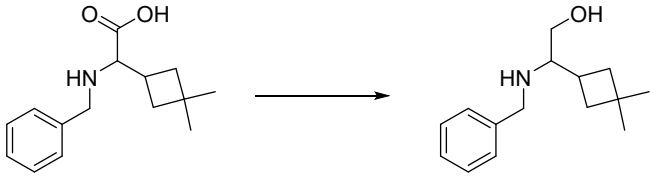
Etapa 4: Ácido 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acético



Se disolvió 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acetonitrilo (1.66 g, 7.0229 mmol) en ácido acético (9.8208 g, 9.3 ml, 163.54 mmol) y ácido clorhídrico (56 ml de 12 M, 672.00 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Se añadió más ácido acético (3.1680 g, 3 ml, 52.754 mmol) y ácido clorhídrico (20 ml de 12 M, 240.00 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 20 horas. La solución se enfrió a 10-15 °C, el pH se aumentó a 3-4 con solución acuosa de bicarbonato de sodio saturada, la mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua (15 ml) y se secó al vacío para dar ácido 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acético (1.486 g, 85 %) como un sólido gris. ^{1}H RMN (400 MHz, MeOH-d4) δ 7.52 - 7.40 (m, 5H), 4.19 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.09 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 3.38 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 1.96 - 1.75 (m, 4H), 1.16 (s,

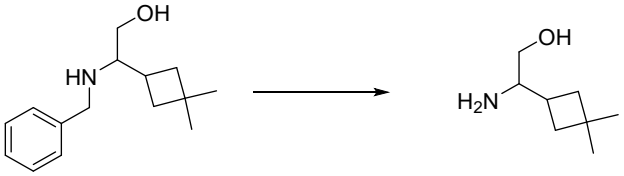
3H), 1.05 (s, 3H); faltan dos protones lábiles. ESI-MS *m/z* calc. 247.15723, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.3 minutos; método de LC I.

Etapa 5: 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol



A una solución de ácido 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)acético (1.486 g, 6.0021 mmol) en THF anhidro (23 ml) se añadió gota a gota a 0 °C de solución compleja de borano y tetrahidrofurano en THF (19.4 ml de 1 M, 19.400 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 18 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C y después se inactivó mediante la adición lenta de metanol (25 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se separó entre acetato de etilo (50 ml) y solución acuosa de hidróxido de sodio 1 M (50 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente hasta la solubilización completa, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol (1.07 g, 69 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 - 7.28 (m, 5H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.59 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 3.27 (dd, *J* = 10.6, 4.5 Hz, 1H), 2.60 (dt, *J* = 9.8, 4.2 Hz, 1H), 2.36 (dq, *J* = 17.9, 8.8 Hz, 1H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 3H), 1.14 (s, 3H), 1.04 (s, 3H); One labile proton faltante. ESI-MS *m/z* calc. 233.17796, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.27 minutos; método de LC I.

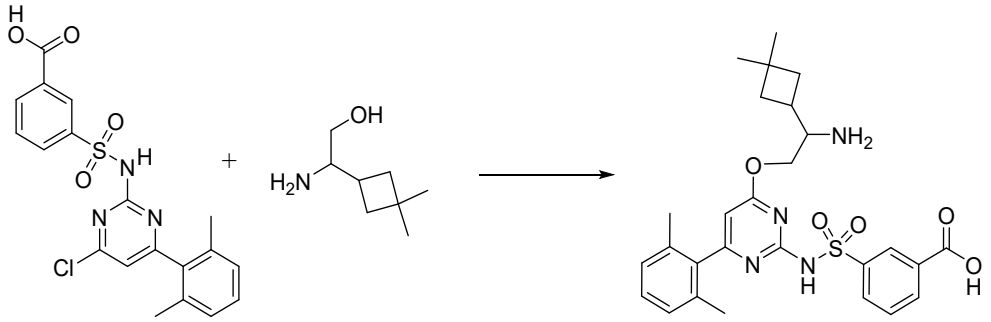
Etapa 6: 2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol



A una solución desgasificada de 2-(bencilamino)-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol (1.07 g, 4.1269 mmol) en metanol (18 ml) se añadió paladio sobre carbono al 10 % en peso (50 % húmedo) (455 mg, 0.2138 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y después se burbujeó hidrógeno en la solución durante 10 minutos. A continuación, la mezcla se agitó en una atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 18 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla corta de Celite, la almohadilla se enjuagó con metanol (30 ml), y el filtrado se concentró a presión

reducida para dar 2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol (632 mg, 102 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.55 (dd, *J* = 10.5, 3.4 Hz, 1H), 3.17 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.75 - 2.66 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 1H), 1.90 - 1.73 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H; solapado con agua), 1.15 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); faltan 3 protones lábiles. ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.83 minutos; método de LC I.

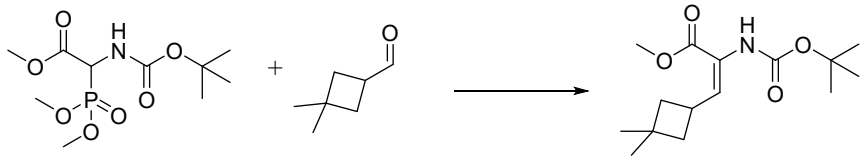
Etapa 7: Ácido 3-[[4-[2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.74 g, 4.1640 mmol) y 2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etanol (630 mg, 4.1787 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (17 ml) y *N,N*-dimetilformamida (1.7 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.7 g, 17.689 mmol) a 10-15 °C y después la mezcla se agitó durante 1 hora. La reacción se inactivó con una solución clorhídrica 1N (50 ml) y se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se trituró con acetato de etilo (80 ml), el precipitado se recogió por filtración, se lavó con acetato de etilo (30 ml) y se secó para dar ácido 3-[[4-[2-amino-2-(3,3-dimetilciclobutil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.453 g, 58 %) como un sólido blanco después de la liofilización. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.21 (br. s., 1H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 - 7.95 (m, 5H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (br. s., 1H), 4.28 (dd, *J* = 11.9, 2.8 Hz, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.9, 6.5 Hz, 1H), 3.54 - 3.43 (m, 1H), 2.48 - 2.38 (m, 1H, overlapped with DMSO), 2.01 (br. s., 6H), 1.87 - 1.80 (m, 1H), 1.77 - 1.65 (m, 3H), 1.13 (s, 3H), 1.06 (s, 3H); one labile proton faltante. ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.53 minutos; método de LC J.

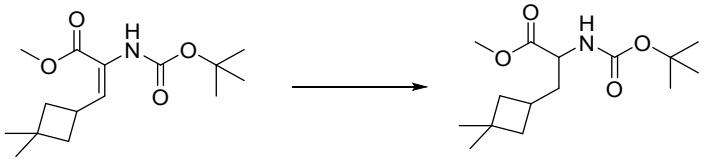
Ejemplo 22: Preparación de ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: (*E*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)prop-2-enoato de metilo



En un matraz secado en llama en N_2 se colocó 3,3-dimetilciclobutanocarbaldehído (1.6695 g, 14.884 mmol) (como solución en éter dietílico/THF), 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (1.806 g, 5.9543 mmol) y dioxano seco (119 ml). La solución se enfrió a 0 °C y se añadió 1,1,3,3-tetrametilguanidina (3.5086 g, 3.9 ml, 29.853 mmol) gota a gota. La reacción se dejó lentamente hasta alcanzar ta y se agitó durante 3 días. Se añadió agua (150 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en un cartucho GOLD de 25 g, se eluyó con un gradiente de AcOEt en heptanos (0 a 15 % en 18 CV). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida para dar (E)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)prop-2-enoato de metilo (1.817 g, 99 %) como un semisólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.86 (br. s., 1H), 3.78 (s, 3H), 3.20 (sxt, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.76 - 1.70 (m, 2H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.07 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 283.1784, encontrada 306.2 $(M+23)^+$;228.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.948 minutos; método de LC I.

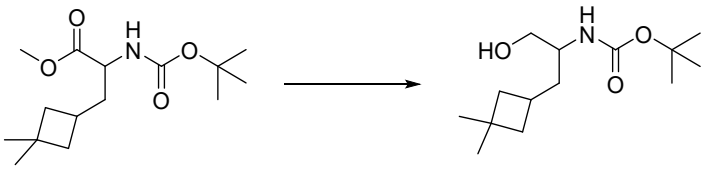
Etapa 2: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)propanoato de metilo



En un matraz secado en llama en N_2 se colocó (*E*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)prop-2-enoato de metilo (1.817 g, 5.8993 mmol), paladio sobre carbono (628 mg, 10 % p/p, 0.5901 mmol) y MeOH (23 ml). Se burbujeó hidrógeno en la suspensión durante 5 minutos. A continuación se agitó la reacción en H_2 (1 atm.) durante 19 h. Después, se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla de reacción se filtró directamente sobre una almohadilla de Celite con MeOH. La solución se filtró de nuevo sobre una almohadilla de Celite y después a través de un filtro de nylon de 0.45 μm para obtener una solución transparente. El solvente se eliminó a presión reducida para permitir el uso de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)propanoato de metilo (1.6016 g, 90 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR

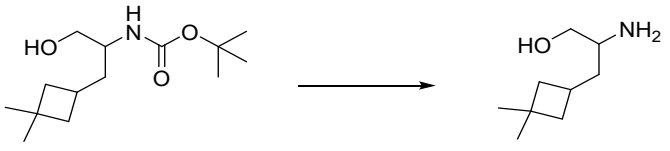
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.27 (spt, *J* = 8.1 Hz, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.78 - 1.71 (m, 1H), 1.52 - 1.36 (m, 11H), 1.12 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 285.194, encontrada 308.2 $(M+23)^+$;186.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.999 minutos; método de LC I.

Etapa 3: *N*-[1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo



En un matraz secado a la llama en N_2 se colocó 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3,3-dimetilciclobutil)propanoato de metilo (1.6 g, 5.3263 mmol) y THF seco (20 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de $LiAlH_4$ en THF (4.2 ml de 2 M, 8.4000 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C y después se calentó a ta y se agitó durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C. Se añadió agua (319 µl) gota a gota seguido de solución de NaOH 15 % (319 µl) y después agua (957 µl). Se permitió que la solución alcanzara TA y se agitó durante 30 min. Después se añadió sulfato de magnesio a la mezcla y se continuó la agitación durante 15 min. La solución se filtró directamente sobre una almohadilla de Celite, se lavó con DCM y se concentró a presión reducida para dar *N*-[1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo crudo (1.26 g, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.55 (br. s., 1H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 2.36 (br. s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 1.94 - 1.85 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H, solapado con agua), 1.49 - 1.37 (m, 11H), 1.13 (s, 3H), 1.04 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 257.1991, encontrada 280.2 $(M+23)^+$;202.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.842 minutos; método de LC I.

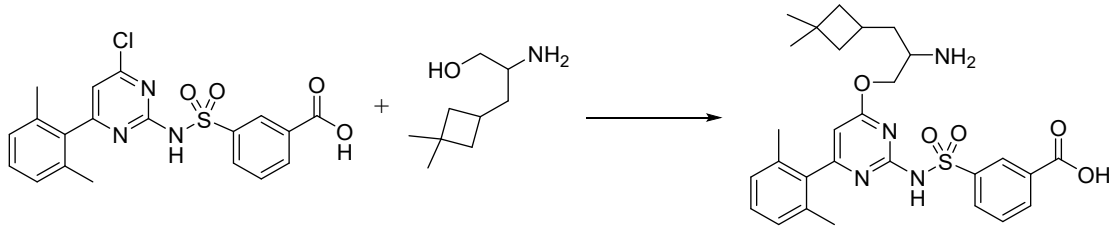
Etapa 4: 2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propan-1-ol



En un tubo de reacción en N_2 se colocó *N*-[1-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (1.26 g, 4.6509 mmol) y DCM seco (18 ml). La solución resultante se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución de HCl en dioxano (11.6 ml de 4 M, 46.400 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó 5 minutos a 0 °C y después se calentó a ta y se agitó 16 h. La solución se

concentró a presión reducida para dar 2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propan-1-ol crudo (sal de clorhidrato) (992.1 mg, 105 %) como un sólido rosa claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.05 - 7.57 (m, 3H), 5.34 - 5.17 (m, 1H), 3.58 - 3.50 (m, 1H), 2.91 (br. s, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 1.89 - 1.79 (m, 2H), 1.64 - 1.55 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.11 (s, 3H), 1.03 (s, 3H). (1H perdido, protón lábil) ESI-MS *m/z* calc. 157.14667, encontrada 158.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.158 minutos; método de LC I.

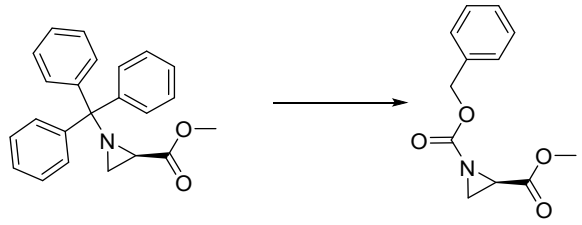
Etapa 5: Ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se añadió una solución de 2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (990 mg, 4.8551 mmol) en DMF seco (3.3 ml) a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.13 g, 5.0973 mmol) en 2-MeTHF (29.7 ml). A continuación la mezcla se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (2.8 g, 28.261 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1N (50 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 120 g, mediante elución con un gradiente de MeCN en agua ácida (0.1 % v/v de HCl en agua) (5 % para 4 CV y después de 5 a 70 % sobre 20 CV). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El producto se liofilizó después para proporcionar ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.1251 g, 74 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 - 11.71 (m, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 1H), 8.23 - 8.05 (m, 5H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (br. s., 1H), 4.31 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.09 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.40 - 3.33 (m, 1H, solapado con agua), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.10 - 1.93 (m, 6H, overlapped with MeCN), 1.86 (dd, *J* = 10.9, 7.9 Hz, 1H), 1.81 - 1.65 (m, 3H), 1.44 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.37 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 1.10 (s, 3H), 1.02 (s, 3H). (1H perdido, protón lábil) ESI-MS *m/z* calc. 538.225, encontrada 539.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.642 minutos; método de LC I.

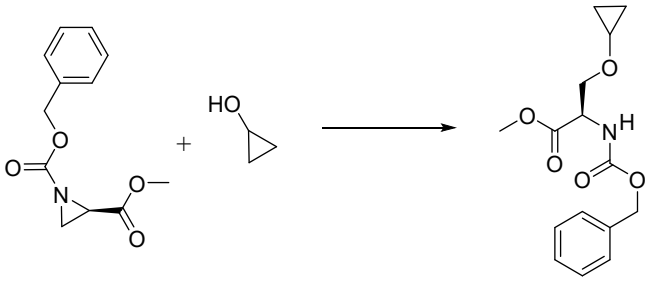
Ejemplo 23: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: (2*R*)-aziridina-1,2-dicarboxilato de O1-bencilo O2-metilo



Se añadió TFA (35.520 g, 24 ml, 311.52 mmol) durante un período de 10 minutos a una solución de (2*R*)-1-tritilaziridina-2-carboxilato de metilo (6.6 g, 19.219 mmol) en una mezcla de cloroformo (24 ml) y metanol (24 ml) a 0 °C. La reacción se agitó en un baño de enfriamiento en nitrógeno durante 4 horas. El solvente se eliminó al vacío a 0 °C. Los últimos restos de TFA se eliminaron mediante azeotropía con éter dietílico (3 x 30 ml). El residuo se separó entre éter (30 ml) y agua (30 ml). La capa de éter se extrajo con agua (3 x 30 ml) y los extractos acuosos combinados se hicieron básicos con bicarbonato de sodio (10.5 g, 124.99 mmol). Se añadió acetato de etilo (150 ml) a las capas acuosas y la mezcla se enfrió a 0 °C. El cloroformiato de bencilo (3.3600 g, 2.8 ml, 19.696 mmol) se añadió a la mezcla, y la reacción se agitó a ta durante 20 horas. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 X 50 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró al vacío para proporcionar (2*R*)-aziridina-1,2-dicarboxilato de *O*1-bencil *O*2-metilo (4.436 g, 98 %) como un líquido transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.47 – 7.27 (m, 5H), 5.15 (d, *J* = 1.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.11 (dd, *J* = 5.5, 3.2 Hz, 1H), 2.60 (dd, *J* = 3.2, 1.3 Hz, 1H), 2.48 (dd, *J* = 5.5, 1.3 Hz, 1H).

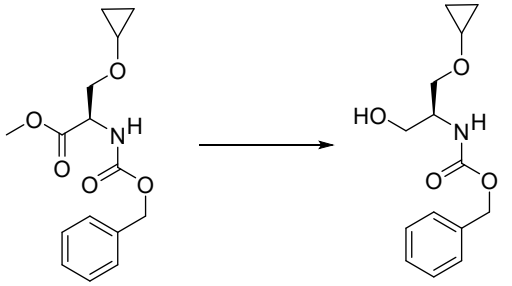
Etapa 2: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoato de metilo



A una solución de (2*R*)-aziridina-1,2-dicarboxilato de *O*1-bencil *O*2-metilo (2 g, 8.5021 mmol) y ciclopropanol (1.8340 g, 2 ml, 31.578 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadió eterato dietílico de trifluoruro de boro (115.00 mg, 0.1 ml, 0.8103 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante

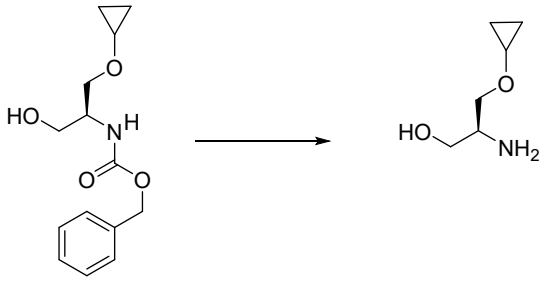
toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml). Dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 a 20 % de acetona en hexano para proporcionar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoato de metilo (1.578 g, 63 %) como un líquido transparente. ESI-MS *m/z* calc. 293.1263, encontrada 294.4 $(M+1)^+$; método de LC E.

Etapa 3: *N*-[(1*S*)-1-(ciclopropoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo



A una solución de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopropoxi)propanoato de metilo (1.578 g, 5.3799 mmol) en una mezcla de solvente de THF (15 ml) y metanol (5 ml) se añadió borohidrato de sodio (520 mg, 13.745 mmol). La reacción se agitó a TA durante 3 horas. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 a 30 % de acetona en hexano para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-(ciclopropoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (1.138 g, 80 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 265.1314, encontrada 266.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.19 minutos; método de LC E.

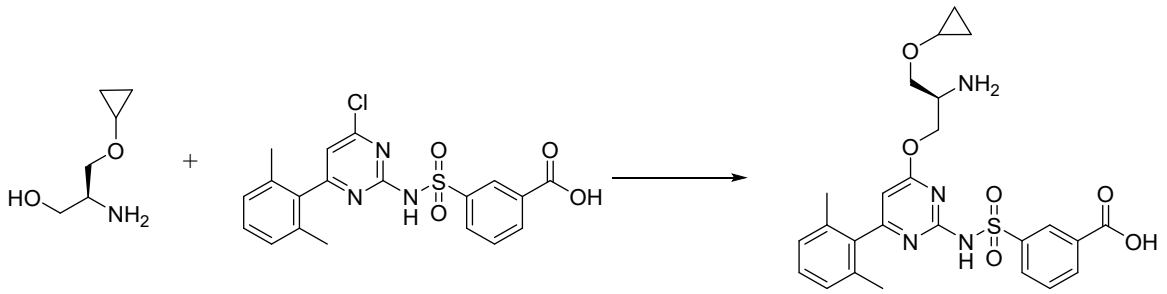
Etapa 4: (2*S*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propan-1-ol



A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(ciclopropoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (1.138 g, 4.2894 mmol) en acetato de etilo (20 ml) se añadió Pd/C al 10 % (458 mg, 10 % p/p, 0.4304 mmol). La reacción se hidrogenó en 1 atm de hidrógeno gaseoso durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró

al vacío para proporcionar (2*S*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propan-1-ol (533 mg, 95 %) como un gel transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone-d_6) δ 3.61 (dd, J = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 3.54 (dd, J = 9.5, 4.8 Hz, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 2H), 3.30 (tt, J = 6.0, 3.0 Hz, 1H), 3.06 (tt, J = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 1.83 (s, 3H), 0.62 – 0.53 (m, 2H), 0.53 – 0.44 (m, 2H).

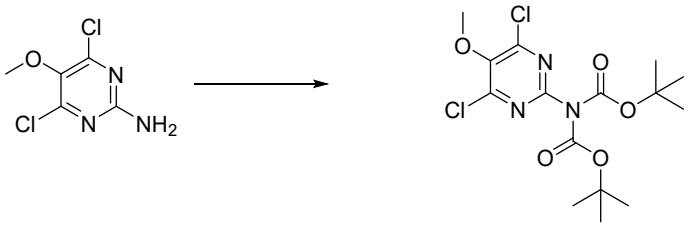
Etapa 5: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.615 g, 3.8649 mmol) y (2*S*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propan-1-ol (533 mg, 3.8602 mmol) en THF anhidro (12 ml) se añadió tBuONa (2.56 g, 26.638 mmol) a TA. La reacción se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1 N (35 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 35 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo 1:1 y hexano (20 ml) para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopropoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.654 g, 70 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 3H), 8.19 – 8.08 (m, 2H), 7.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.31 – 7.19 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.41 – 4.27 (m, 2H), 3.78 – 3.70 (m, 2H), 3.70 – 3.62 (m, 1H), 3.45 – 3.39 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 0.61 – 0.54 (m, 2H), 0.53 – 0.43 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 512.173, encontrada 513.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos; método de LC H.

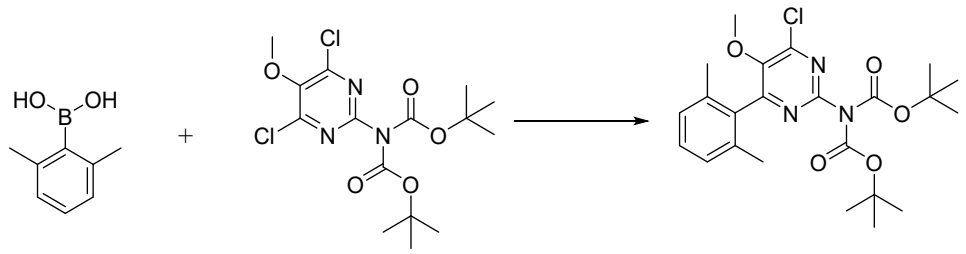
Ejemplo 24: Preparación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1*: N-terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



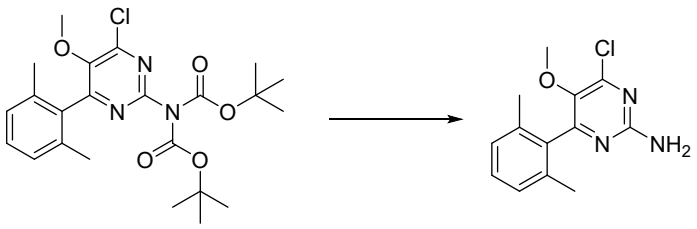
A una solución de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-amina (11.73 g, 60.458 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DMAP (591 mg, 4.8376 mmol) y Boc_2O (27.7 g, 29.158 ml, 126.92 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de lavarla con salmuera (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se secó en sulfato de sodio para dar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (21.55 g, 90 %). ESI-MS *m/z* calc. 393.08582, encontrada 394.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.44 minutos; método de LC E.

Etapa 2: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo



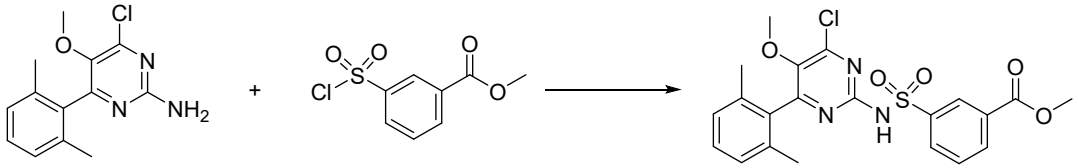
A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (31.58 g, 80.101 mmol) disuelto en DME (225 ml) y agua (31 ml) se añadió ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (16.5 g, 110.01 mmol) y carbonato de cesio (68 g, 208.71 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min mientras se burbujeaba con una corriente de nitrógeno. Después, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (5.86 g, 8.0087 mmol) a la solución y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente antes de diluirla con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml) y se secó en sulfato de sodio antes de concentrarla al vacío. El residuo orgánico se purificó por cromatografía en gel de sílice se eluyó con 0-60 % de acetato de etilo-hexanos para dar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (50.35 g, 135 %). ESI-MS *m/z* calc. 463.1874, encontrada 464.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.68 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-amina



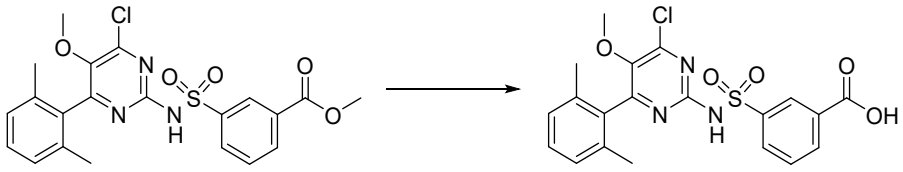
A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (50.35 g, 108.52 mmol) en DCM (500 ml) se añadió HCl (100 ml de 4 M, 400.00 mmol) en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarla al vacío. Después, el residuo se alcalinizó con bicarbonato de sodio (400 ml) y se extrajo con acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (500 ml) y se secó en sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró y después se trituró con hexanos (2 x 50 ml) para dar 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-amina (10.16 g, 36 %). ESI-MS *m/z* calc. 263.08255, encontrada 264.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.73 minutos; método de LC E.

Etapa 4: 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



A una solución de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-amina (223 mg, 0.8456 mmol) en THF (6 ml) a 0 °C se añadió 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (496 mg, 2.1137 mmol). Después, se añadió gota a gota *terc*-amóxido de litio (584.00 mg, 2 ml de 40 % p/p, 2.4830 mmol) a la solución, la temperatura se mantuvo más abajo debajo de 5 °C. La solución se dejó calentar hasta temperatura ambiente mientras se agitaba durante 3 horas. La solución se acidificó con HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (20 ml) y se secó en sulfato de sodio. Después, la capa orgánica se concentró al vacío para dar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (386 mg, 99 %) de un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 461.0812, encontrada 462.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.18 minutos; método de LC E.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

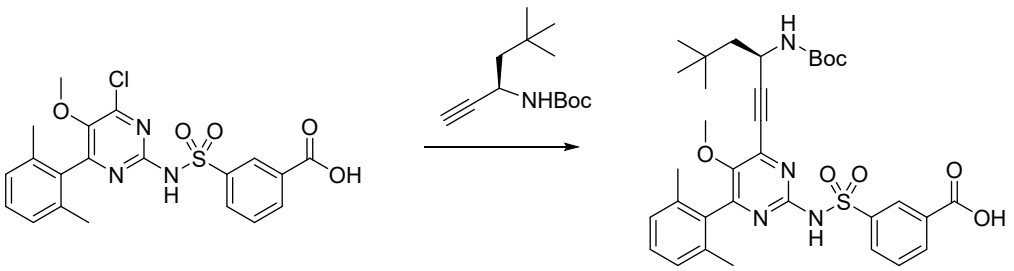


A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (386 mg, 0.8356 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (5 ml de 1 M, 5.0000 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se acidificó mediante el uso de HCl 1 M (5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml) antes de lavarla con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar

ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (314 mg, 84 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 447.06558, encontrada 448.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.9 minutos; método de LC E.

Ejemplo 25: Preparación de ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

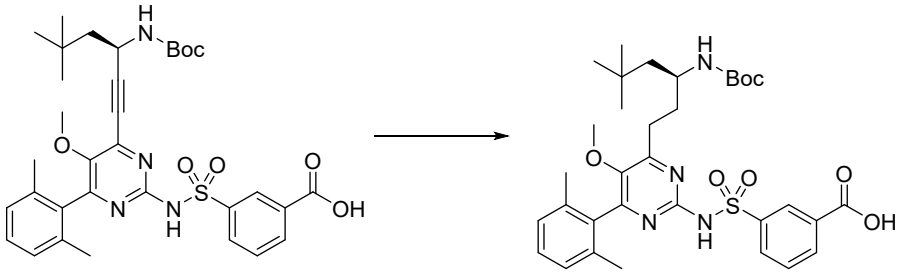
Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un matraz equipado con un condensador de reflujo con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.5 g, 7.8144 mmol), y *N*-[(1*R*)-1-etinil-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (2.81 g, 10.916 mmol) y se purgó con argón. Después, los sólidos se trataron con DMSO (38 ml) y se desgasificaron durante 4 h adicionales con argón. Después, la solución se trató con $Pd(PPh_3)_4$ (994 mg, 0.8602 mmol) y CuI (195 mg, 1.0239 mmol). Después, se burbujeó argón a través de la solución de reacción durante 60 minutos. La reacción se trató con TEA (7.9860 g, 11 ml, 78.921 mmol) a TA, se calentó en un baño de aceite a 75 °C durante 5 h y 15 min y se enfrió hasta ta durante 12 h. Después, la reacción se trató con más *N*-[(1*R*)-1-etinil-3-metil-butil]carbamato de t*erc*-butilo (0.94 g, 4.4486 mmol) y se roció con argón durante 60 minutos. Se añadieron $Pd(PPh_3)_4$ (271 mg, 0.2345 mmol), CuI (30 mg, 0.1575 mmol) y después se roció con argón durante 60 min y después se trató con TEA (3.6300 g, 5 ml, 35.873 mmol). La reacción se calentó durante 5 h adicionales a 75 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se vertió en agua (375 ml) y se diluyó con Et_2O (250 ml). Las dos capas se separan. La capa de éter se volvió a extraer con NaOH 1 M (10 ml). La capa de éter se descartó. La fase acuosa combinada se acidificó con ácido cítrico acuoso al 10 % p/v hasta pH = 4 y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 125 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar una mezcla cruda marrón (7 g). El residuo crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida (120 g de SiO2, se cargó en seco, se eluyó con 0 a 35 % de acetona en hexano (tamponado con 0.3 % de

ácido acético) durante un gradiente de 30 min). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se diluyó con Et2O y se concentró al vacío, este ciclo se repitió 3 veces para obtener el objetivo, el ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.87 g, 55 %), como un sólido amarillo quebradizo.^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (s, 1H), 11.93 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.6Hz, 2H), 4.59 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.45 (s, 3H), 1.78 (s, 6H), 1.75 – 1.64 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 0.95 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 636.2618, encontrada 637.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.63 minutos; método de LC D.

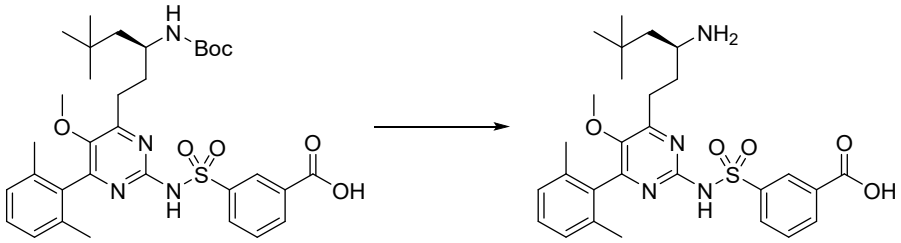
Etapa 2: Ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución de ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.29 g, 3.4165 mmol) en AcOH (35 ml) se cargó con Pd/C (800 mg, 10 % p/p, 0.7517 mmol) y se roció con N_2 por 6 veces a una presión de 40 psi. Después, el recipiente se cargó con H_2 (60 PSI) 6 veces y se mantuvo a 60 PSI. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en un agitador Parr. La reacción se trató con Pd/C adicional (800 mg, 10 % p/p, 0.7517 mmol) y se cargó con H_2 g (60 psi) de la misma manera. La presión se redujo a H_2 g (20 psi). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h en un agitador Parr. La presión se aumentó a (60 PSI) H_2. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (500 ml). La reacción se concentró al vacío para dar un sólido de color naranja. El material se disolvió nuevamente en AcOH (35 ml), se trató con Pd/C (800 mg, 10 % p/p, 0.7517 mmol) y se roció con N_2 por 6 veces a una presión de 40 psi. Después, el recipiente se cargó con H_2 (60 PSI) 6 veces y se mantuvo a 60 PSI. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 33 h en un agitador Parr. La reacción se filtró a través de celite y se lavó con MeOH (500 ml). Los filtrados se recogieron y se concentraron a presión reducida para obtener la mezcla cruda de la diana, ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-

butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.37 g, 97 %), como un sólido de color naranja. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.17 – 9.01 (m, 1H), 8.32 – 8.15 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.9, 7.9 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.3, 7.3 Hz, 2H), 4.54 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.91 – 3.63 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.93 – 2.67 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.89 – 1.68 (m, 2H), 1.52 – 1.43 (m, 9H), 1.41 – 1.23 (m, 2H), 0.99 – 0.93 (m, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 640.2931, encontrada 641.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.61 minutos; método de LC D.

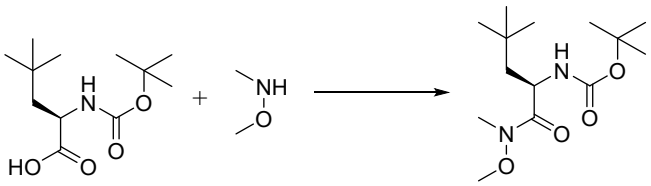
Etapa 3: Ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un matraz cargado con ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.37 g, 3.2991 mmol) se purgó con argón. Los sólidos se trataron con TFA (9.5 ml) a TA. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se eliminó el solvente al vacío para dar el compuesto diana como un residuo viscoso de color naranja oscuro (3.21 g). El residuo se disolvió en TBME (9 ml) y se añadió gota a gota en n-hexanos (200 ml) y el precipitado se recogió rápidamente por filtración y se secó al vacío para dar la diana, ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (ácido trifluoroacético (1)) (2.1938 g, 97 %), como un polvo de color amarillo de color naranja claro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.46 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.45 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.17 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.78 (s, 3H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.28 – 3.21 (m, 4H), 2.93 – 2.76 (m, 2H), 1.94 – 1.79 (m, 8H), 1.53 – 1.42 (m, 2H), 0.90 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 540.24066, encontrada 541.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos; método de LC H.

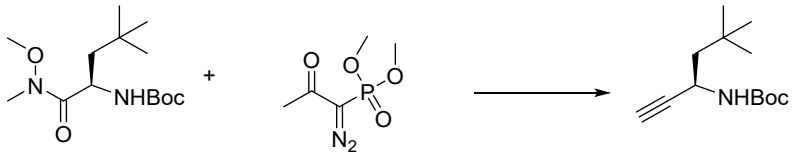
Ejemplo 26: Preparación de ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: *N*-[(1*R*)-1-[metoxi(metil)carbamoil]-3,3-dimetil-butil]carbamato de terc-butilo



Una solución de ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentanoico (29.6 g, 120.66 mmol) en DCM (450 ml) se agitó a -10 °C. Después, se añadieron HOBt (17.3 g, 128.03 mmol) y 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (sal de clorhidrato) (34.6 g, 180.49 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a -10 °C y se añadió *N*-metoximetanamina (sal de clorhidrato) (12.15 g, 124.56 mmol) en una porción seguido de la adición gota a gota de DIPEA (38.955 g, 52.5 ml, 301.41 mmol) durante 15 min (temp. interna -9 °C). El baño estaba a -15 ºC. La reacción se calentó hasta ta durante 16 horas. La reacción tratada se inactivó con HCl (270 ml de 1 M, 270.00 mmol) hasta pH = 3. La mezcla se filtró y las dos capas de filtrado se separaron. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado (500 ml), salmuera (100 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-[metoxi(metil)carbamoil]-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (33.52 g, 87 %) como una cera incolora. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.10 – 4.92 (m, 1H), 4.85 – 4.69 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.19 (s, 3H), 1.56 (dd, *J* = 14.3, 3.0 Hz, 2H), 1.42 (s, 9H), 0.97 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 288.2049, encontrada 289.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.95 minutos; método de LC D.

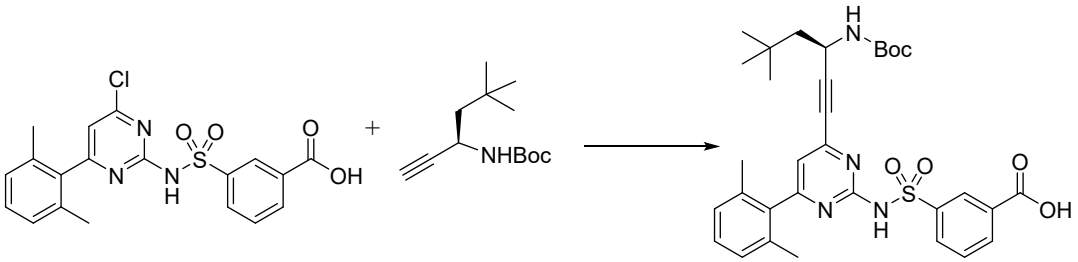
Etapa 2: *N*-[(1*R*)-1-etinil-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución de *N*-[(1*R*)-1-[metoxi(metil)carbamoil]-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (21.25 g, 73.687 mmol) en DCM anhidro (550.00 ml) se trató gota a gota con DIBAL-H (184 ml de 1 M, 184.00 mmol) en tolueno durante 80 min a -72 °C (temperatura interna). La reacción se agitó a la misma temperatura durante 2 h. El exceso de DIBAL-H se inactivó con MeOH (400 ml) durante 70 minutos. La reacción se elevó lentamente hasta 0 °C durante 70 minutos. Después, la solución se trató con carbonato de potasio (30.5 g, 220.69 mmol) en una porción y se añadió una solución de 1-dimetoxifosforil-1-(imino-λ^4-azaniliden)propan-2-ona (29.440 g, 23 ml, 152.45 mmol) en MeOH (400 ml) a la reacción (0 ºC interna) durante 2 h y 30 minutos. El baño se calentó lentamente hasta temperatura ambiente durante 18 h. La reacción se inactivó con sal de Rochells acuosa saturada (700 ml) y la reacción se agitó durante 60 minutos. Se eliminó la mayor

parte de DCM y MeOH al vacío y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (400 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío para dar un producto crudo líquido de color amarillo. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash 330 g SiO_2, cargado de líquido, eluido con 0-20 % Et_2O en hexanos en un gradiente de volumen de 10 columnas). Las fracciones puras se combinaron y el solvente se evaporó al vacío para obtener el producto, *N*-[(1*R*)-1-etinil-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (9.3 g, 50 %), como un líquido transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.64 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 2.27 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.57 (dd, *J* = 13.8, 6.3 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.98 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 225.17288, encontrada 226.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.43 minutos; método de LC D.

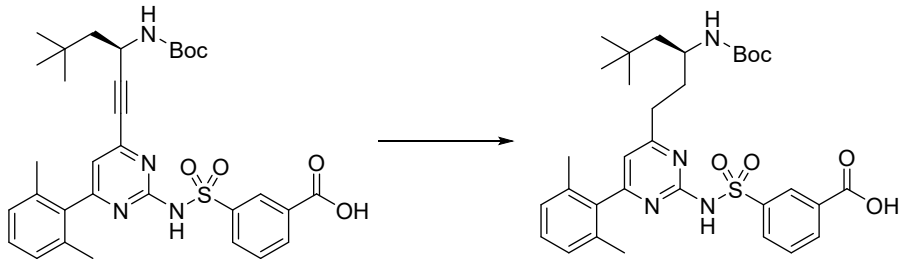
Etapa 3: Ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(terc-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un matraz con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (11.5 g, 27.521 mmol), y *N*-[(1*R*)-1-etinil-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (7.86 g, 34.883 mmol) y se purgó con argón durante 2 h, después los sólidos se trataron con DMSO (115 ml) y se desgasificaron 2 h adicionales. Después, la solución se trató con Pd (PPh3)4 (1.59 g, 1.3760 mmol) y CuI (522 mg, 2.7409 mmol) y la reacción se roció con argón durante 1 hora y 30 minutos adicionales. Después, la solución se trató con TEA (23.232 g, 32 ml, 229.59 mmol), se calentó en un baño de aceite a 80 °C durante 4 h y 30 minutos. Después se trató la reacción con *N*-[(1*R*)-1-etinil-3-metil-butil]carbamato de t*erc*-butilo (1.1 g, 5.2058 mmol) en DMSO (4 ml) a 80 °C y se calentó a esta temperatura durante 45 min adicionales y después se enfrió hasta TA. La mezcla de reacción se diluyó con agua (1.2 l) y éter dietílico (800 ml) y se lavó una vez adicional con Et_2O (400 ml). Las dos capas se separaron y la capa de éter se dejó aparte. La fase acuosa se diluyó con EtOAC (400 ml) y se acidificó hasta pH 4 con ácido cítrico acuoso (10 % p/vol). Las capas se separaron y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (4 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro

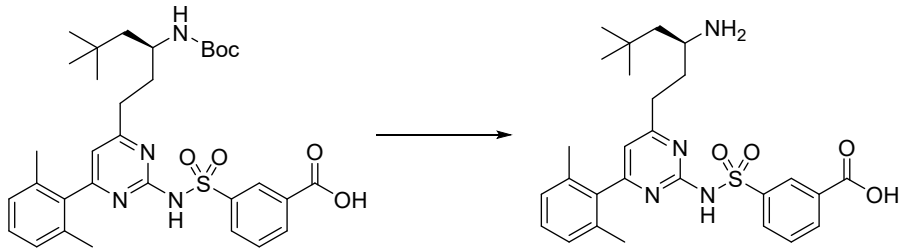
y se concentraron al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash 330 g SiO_2, cargada en seco, eluida con acetona al 20-40 % en hexanos (tamponada con ácido acético al 0.3 %) en un gradiente de volumen de 10 columnas). Las fracciones apropiadas se combinaron y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con hexano (500 ml) para proporcionar ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (11 g, 64 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.12 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 4.95 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 4.85 – 4.75(m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.81 (m, 1H), 1.68 (m, 1H), 1.53 – 1.45 (m, 9H), 1.02 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 606.2512, encontrada 607.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.73 minutos; método de LC D.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



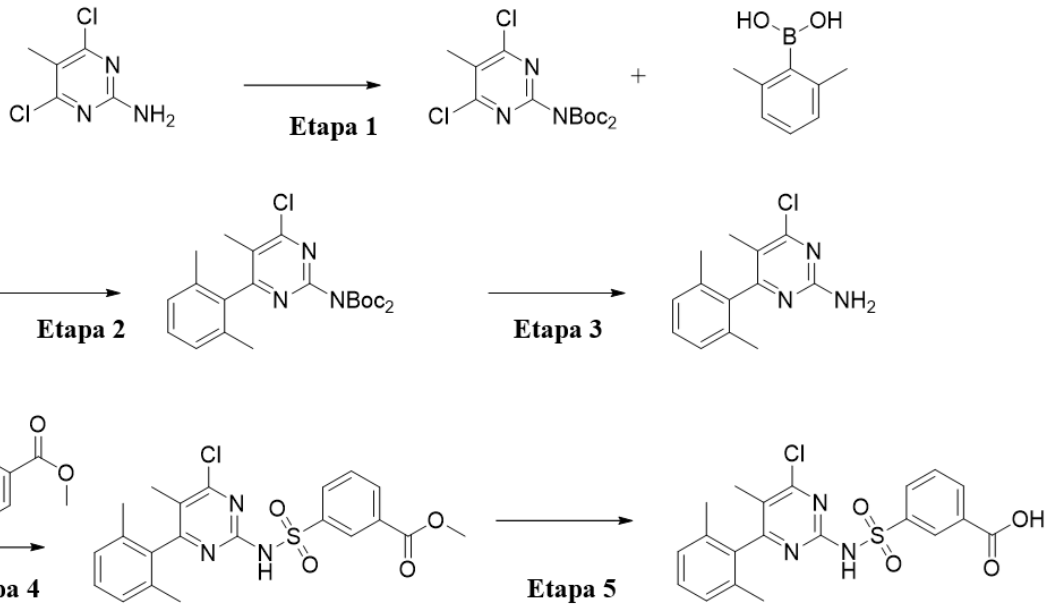
Una solución de ácido 3-[[4-[(3*R*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hex-1-inil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (11 g, 17.586 mmol) en etanol (380 ml) se trató con Pd/C al 10 % (2.75 g, 2.5841 mmol) en carbono. La reacción se purgó con nitrógeno, después se burbujeó gas H2 a través de la suspensión y la reacción se agitó a temperatura ambiente en 1 atm de hidrógeno durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (10.71 g, 99 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.13 (s, 1H), 8.30 – 8.16 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 4.49 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.84 – 3.76 (m, 1H), 2.89 –2.61 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.79 (m, 2H), 1.45 (m, 10H), 1.35 – 1.27 (m, 1H), 0.95 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 610.28253, encontrada 611.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.61 minutos; método de LC D.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

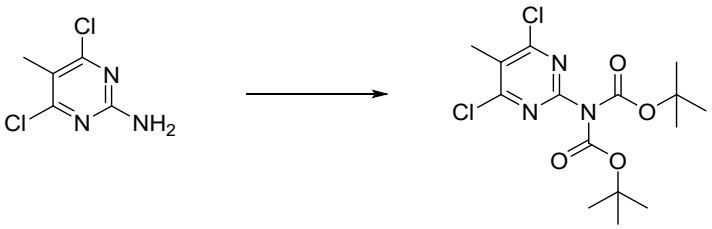


Una solución de ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-(*terc*-butoxicarbonilamino)-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (10.71 g, 17.360 mmol) en DCM (45 ml) se trató con HCl en dioxano (25 ml de 4 M, 100.00 mmol) durante 5 min a TA. La reacción se agitó a ta durante 2 h y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trituró con TBME (60 ml), se filtró y se enjuagó con TBME (30 ml) y los sólidos se secaron al vacío para obtener la diana, ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (9.7794 g, 100 %), como un polvo de color amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.38 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.16 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 3H), 7.68 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 3.11 – 3.04(m, 1H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 1.97 – 1.86 (m, 2H), 1.85 (s, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 2H), 0.81 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 510.23007, encontrada 511.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos; método de LC H.

Ejemplo 27: Preparación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

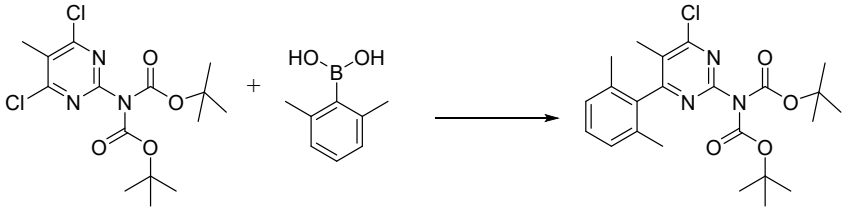


Etapa 1: *N*-*terc*-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de terc-butilo



A una solución de 4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-amina (57.85 g, 318.47 mmol) en DCM (580 ml) se añadió *terc*-butoxicarbonil carbonato de *terc*-butilo (159.92 g, 168.34 ml, 710.77 mmol) y DMAP (3.96 g, 32.090 mmol) a TA. La reacción se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con DI H_2O (250 ml). Se añadió DCM (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. Masa cruda = 125.71 g (Sólido de color amarillo). El sólido de color amarillo se trituró con hexanos (300 ml, 3 h), se filtró a través de un filtro de vidrio tipo "M" al vacío y los sólidos se enjuagaron con hexanos (2 x 200 ml). El Producto final (101.00 g) se obtuvo como un sólido de color amarillo. *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (101.00 g, 80 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 2.48 (s, 3H), 1.47 (s, 18H). ESI-MS *m/z* calc. 377.0909, encontrada 378.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.39 minutos; método de LC E.

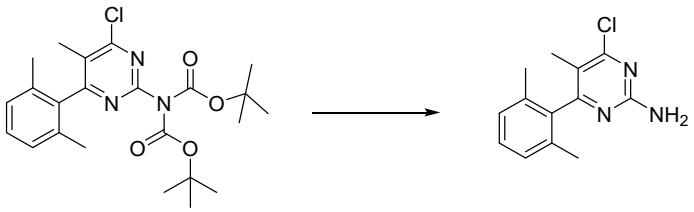
Etapa 2: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (120.85 g, 319.50 mmol) disuelto en DME (850 ml) y agua (120 ml) se añadió ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (57.5 g, 383.38 mmol) y carbonato de cesio (271 g, 831.75 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min mientras se burbujeaba con una corriente de nitrógeno. Después, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (11.7 g, 15.990 mmol) a la solución y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente antes de diluirla con agua (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 1 l). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (1 l) y se secó en sulfato de sodio antes de concentrarla al vacío. El residuo orgánico

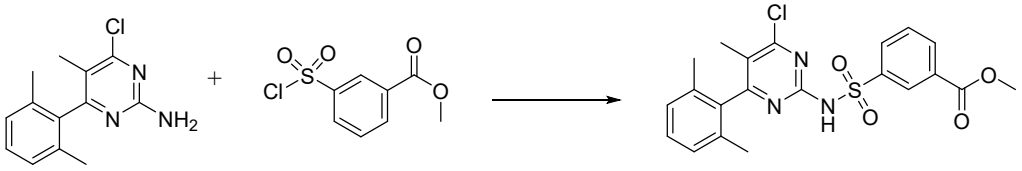
se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice y se lavó con una solución de acetato de etilo-hexanos 1:3 (3 x 1 l) para dar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (100.71 g, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 447.19247, encontrada 448.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.24 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (100.71 g, 224.82 mmol) en DCM (500 ml) se añadió HCl (200 ml de 4 M, 800.00 mmol) en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarla al vacío. El residuo después se alcalinizó con bicarbonato de sodio (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (1 l). La capa orgánica se lavó con salmuera (400 ml) y se secó en sulfato de sodio. La fase orgánica se concentró y después el residuo se trituró con hexanos (2 x 200 ml) para dar 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (54.88 g, 99 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 247.08763, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.94 minutos; método de LC E.

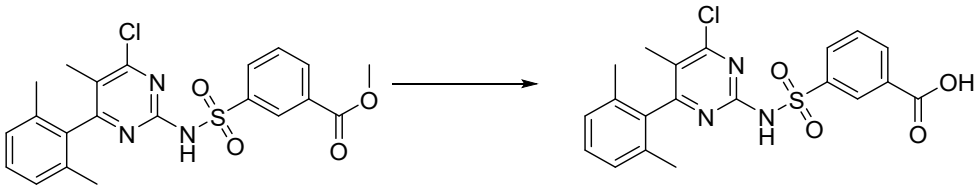
Etapa 4: 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



A una solución de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (35 g, 141.29 mmol) en THF (400 ml) a 0 °C se añadió 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (50 g, 213.08 mmol). Después, litio *terc*-amóxido (46.428 g, 159 ml de 40 % p/p, 197.40 mmol) se añadió gota a gota a la solución, la temperatura se mantuvo más abajo de 5 °C. La solución se dejó calentar a temperatura ambiente mientras se agitaba durante 3 horas. La solución se acidificó con HCl 1 M (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (300 ml) y se secó en sulfato de sodio. Después, la capa orgánica se concentró al vacío para dar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (63.01 g, 100 %) como un sólido

de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 445.0863, encontrada 446.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.63 minutos; método de LC E.

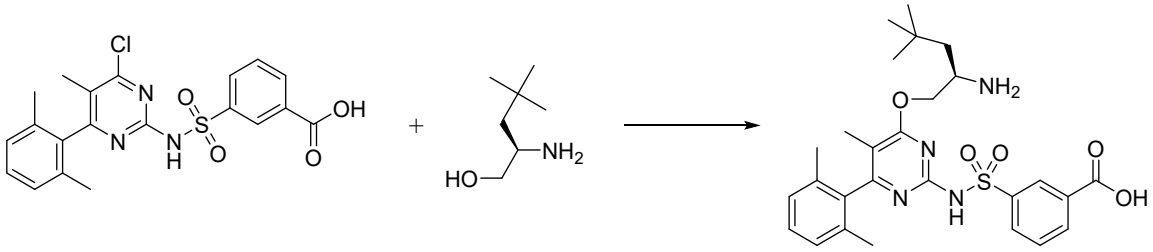
Etapa 5: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (59.51 g, 133.45 mmol) en THF (500 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (300 ml de 2 M, 600.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se acidificó mediante el uso de HCl 3 M (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 500 ml) antes de lavarla con salmuera (500 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío. El residuo orgánico se recristalizó después con etanol y se filtró para dar ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (34.44 g, 56 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J = 7.9, 2.0, 1.2 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).ESI-MS *m/z* calc. 431.07065, encontrada 432.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos; método de LC E.

Ejemplo 28: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

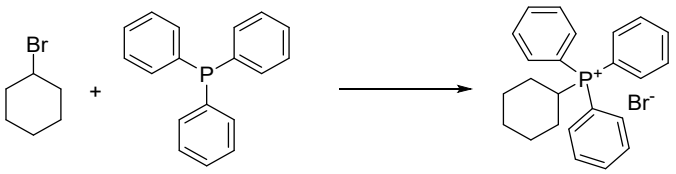


En un matraz de 100 ml, se cargaron ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (872 mg, 2.019 mmol) y (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (341 mg, 2.034 mmol) bajo nitrógeno con THF anhidro (5 ml) (suspensión). Se añadió *terc*-butóxido de sodio (770 mg, 8.012 mmol) (exotermia leve). Los sólidos se disolvieron lentamente. Después de 4 horas, se añadieron otros 118 mg de aminoalcohol y la mezcla se agitó

durante 1.5 horas. La mezcla se fraccionó entre acetato de etilo (30 ml) y HCl acuoso 1 M (30 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (30 ml). Se añadió salmuera a la fase acuosa que aún contenía grandes cantidades de producto y se extrajo con acetato de etilo (30 ml). Los extractos combinados se secaron en sulfato de sodio y los solventes se evaporaron para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.12 g, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 526.225, encontrada 527.33 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.45 minutos; método de LC B.

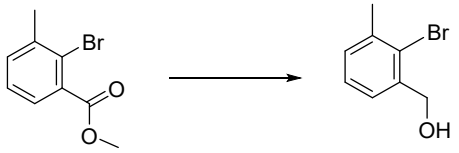
Ejemplo 29: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: Bromuro de ciclohexil(trifenil)fosfonio



Un matraz Schlenk sellado con llave de teflón se cargó con trifenilfosfano (70 g, 266.89 mmol) y bromociclohexano (52.960 g, 40 ml, 324,80 mmol) y la mezcla se calentó a 165 °C durante 24 h. Al aceite de color amarillo resultante se añadió tolueno (100 ml) y el precipitado blanco se lavó con THF frío (300 ml) y Et_2O frío (300 ml). La eliminación de todos los volátiles y secado al vacío proporcionó bromuro de ciclohexil(trifenil)fosfonio (77.2 g, 67 %) como un polvo blanco. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.00 (dd, *J* = 11.9, 7.7 Hz, 5H), 7.78 – 7.64 (m, 8H), 7.59 – 7.41 (m, 2H), 5.38 (t, *J* = 12.4 Hz, 1H), 2.15 (d, *J* = 12.3 Hz, 4H), 1.85 – 1.67 (m, 3H), 1.10 – 0.94 (m, 3H).

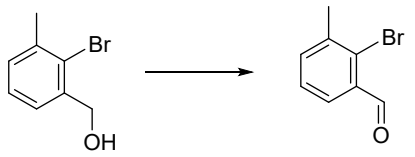
Etapa 2: (2-Bromo-3-metil-fenil)metanol



A una solución de $LiBH_4$ en THF (95.0 ml de 2 M, 190.0 mmol) en agitación bajo atmósfera de nitrógeno y enfriada en un baño de agua con hielo se añadió lentamente una solución de 2-bromo-3-metil-benzoato de metilo (30 g, 130.96 mmol) en éter (200ml). Una vez terminada la adición del reactivo, la mezcla se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla se inactivó mediante la adición lenta de HCl 0.5 N (50 ml) hasta pH = 6–7. La mezcla resultante se extrajo con éter dietílico y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (sulfato de sodio), se

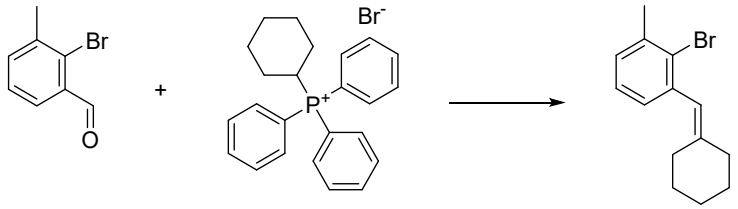
filtró y se concentró para dar (2-bromo-3-metil-fenil)metanol (25.68 g, 93 %); ESI-MS m/z calc. 199.9837, encontrada 183.5 $(M+1-18)^+$; tiempo de retención: 2.53 minutos; método de LC T.

Etapa 3: 2-bromo-3-metil-benzaldehído



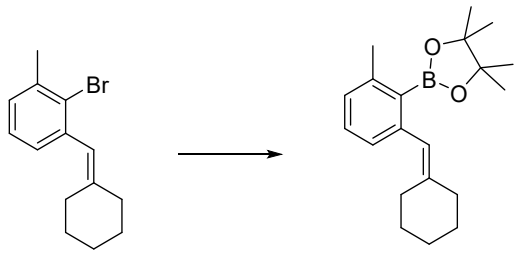
Se añadió $PhI(OAc)_2$ (48 g, 149.02 mmol) a una solución de (2-bromo-3-metil-fenil)metanol (25.68 g, 121.34 mmol) y TEMPO (2.1 g, 13.440 mmol) en DCM (210 ml). La mezcla de reacción se agitó hasta que el alcohol ya no fue detectable (TLC), y después se diluyó con DCM. La mezcla se lavó con solución sat. de $Na_2S_2O_3$ y se extrajo con DCM. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con $NaHCO_3$ ac., se secaron en Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice, 0-30 % de gradiente de EtOAc en hexanos) para dar 2-bromo-3-metil-benzaldehído (22.1 g, 91 %) como un sólido de color blanco.

Etapa 4: 2-bromo-1-(ciclohexilidenmetil)-3-metil-benceno



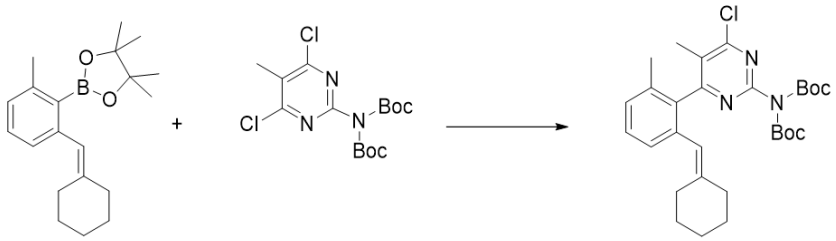
A una suspensión de bromuro de ciclohexil(trifenil)fosfonio (77.2 g, 181.50 mmol) en THF (220 ml) a 0 °C se añadió potasio *terc*-butóxido (26.165 g, 233.17 mmol) en THF (220 ml). La mezcla se agitó después a TA durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió de nuevo hasta 0 °C y se añadió una solución de 2-bromo-3-metil-benzaldehído (22.1 g, 111.03 mmol) en THF (45 ml). Después, la reacción se agitó a TA durante 17 h. Después, la mezcla de reacción se inactivó con agua fría (200 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Después, las capas orgánicas se combinaron, se lavó con salmuera, se secó con Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto crudo se purificó *a través de* cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con 0 a 5 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar 2-bromo-1-(ciclohexilidenmetil)-3-metil-benceno (24.66 g, 82 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.17 - 7.06 (m, 2H), 7.03 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.24 - 2.16 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.55 (m, 2H).

Etapa 5: 2-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



En un tubo sellado de 20 ml se añadió 2-bromo-1-(ciclohexilidenmetil)-3-metil-benceno (34.9 g, 125.02 mmol) en dioxano (300 ml) y se añadió KOAc (29 g, 295.49 mmol). La mezcla resultante se desgasificó con N_2 durante varios minutos. Después, se añadió 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (54 g, 212.65 mmol), seguido de $Pd(dppf)Cl_2$ (9 g, 12.3 mmol) y la reacción se purgó de nuevo con N_2, se selló y se calentó a 100 °C durante 16 h. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió solución saturada de cloruro de amonio y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El aceite pardo resultante se purificó mediante el uso de cromatografía en gel de sílice (330 g x 2 de sílice, gradiente de EtOAc de 0–15 % en hexanos) para dar 2-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (24 g, 61 %) como un aceite de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 312.22607, encontrada 313.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.62 minutos; método de LC E.

Etapa 6: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

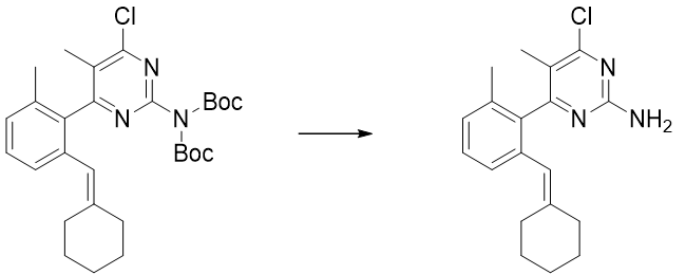


Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una mezcla de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (12.4 g, 31.143 mmol), 2-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12 g, 36.509 mmol) y Cs_2CO_3 (25 g, 76.730 mmol) en dimetoxietano (100 ml) y H_2O (20 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1.1 g, 1.5033 mmol), y la mezcla se agitó vigorosamente bajo nitrógeno a 80 ºC (reflujo) durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con agua (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase

orgánica se lavó con salmuera (150 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice, 0–20 % de gradiente de EtOAc en hexano) para dar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (8.64 g, 50 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 527.25507, encontrada 528.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.92 minutos; método de LC E.

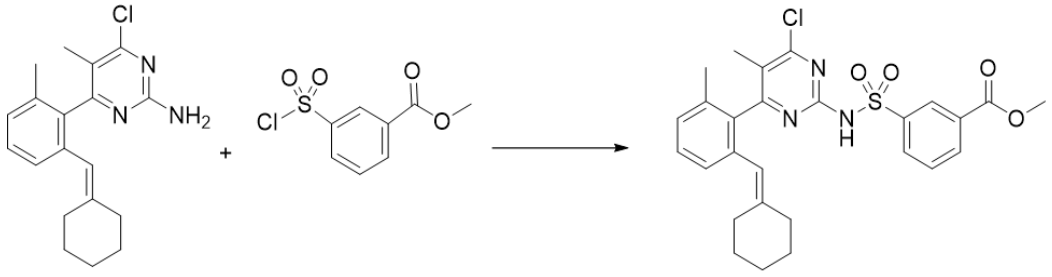
Etapa 7: 4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (8.2 g, 14.751 mmol) en DCM (3 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (5.0 ml de 4 M, 20.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después, se añadió la solución saturada de $NaHCO_3$. La fase orgánica se separó, se secó y se concentró para dar 4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (3.37 g, 69 %); ESI-MS *m/z* calc. 327.15024, encontrada 328.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.72 minutos; método de LC E.

Etapa 8: 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo

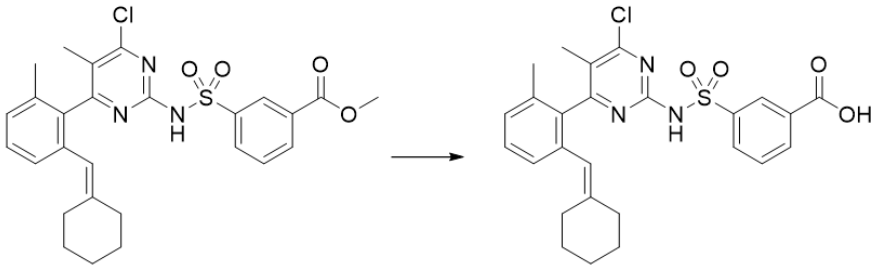


Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

Se disolvió 4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (2.6 g, 7.8511 mmol) en THF (20 ml) y se enfrió en un baño de enfriamiento bajo nitrógeno. A la solución fría, se añadió 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (2.8 g, 11.932 mmol) en solución en THF (10 ml). A 0 °C, se añadió gota a gota t*erc*-pentóxido de litio en heptano (5.5 g, 40 % p/p,

23.384 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se inactivó con una solución de HCl 1 N (2 ml). La reacción se diluyó con agua (3 ml) y EtOAc (5 ml). La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (330 g de sílice, 0–40 % de gradiente de acetona en hexano) para dar 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (2.41 g, 57 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 525.1489, encontrada 526.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.24 minutos; método de LC E.

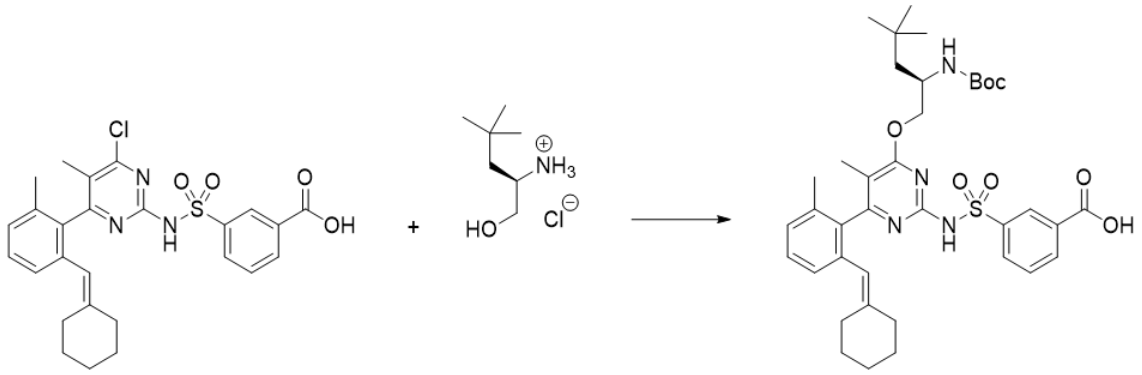
Etapa 9: Ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.5 g, 2.7659 mmol) en THF (10 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (2 ml de 3 M, 6.0 mmol) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La solución se acidificó mediante el uso de una solución de HCl 1 N y se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.2 g, 82 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 511.13324, encontrada 512.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.8 minutos; método de LC E.

Etapa 10: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidina-2-il]sulfamoil]benzoico

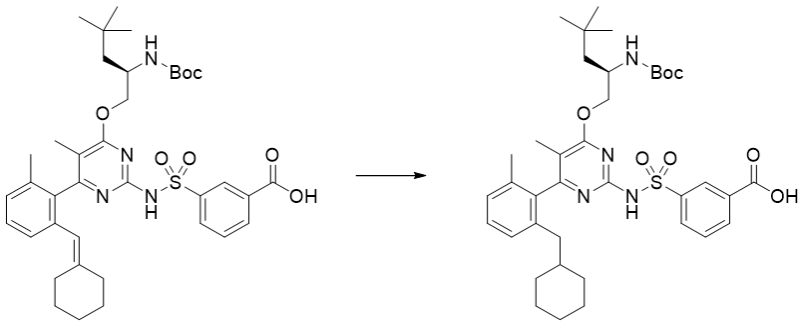


Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de diastereómeros

A una solución agitada de cloruro de [(1*R*)-1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butil]amonio (1 g, 5.9638 mmol) en THF anhidro (20 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió NaOtBu (1.5 g, 15.608 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 min y se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.6 g, 3.0311 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después, se añadió *terc*-butoxicarbonilo carbonato de t*erc*--butilo (4 g, 18.328 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 3 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (2 ml). Los volátiles se eliminaron al vacío y la capa acuosa se acidificó hasta pH ~3 con ácido cítrico acuoso al 10 %. El producto se extrajo con acetato de etilo, las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, 0–40 % de gradiente de acetona en hexano) para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2 g, 75 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 706.34, encontrada 707.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.13 minutos; método de LC E.

Etapa 11: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

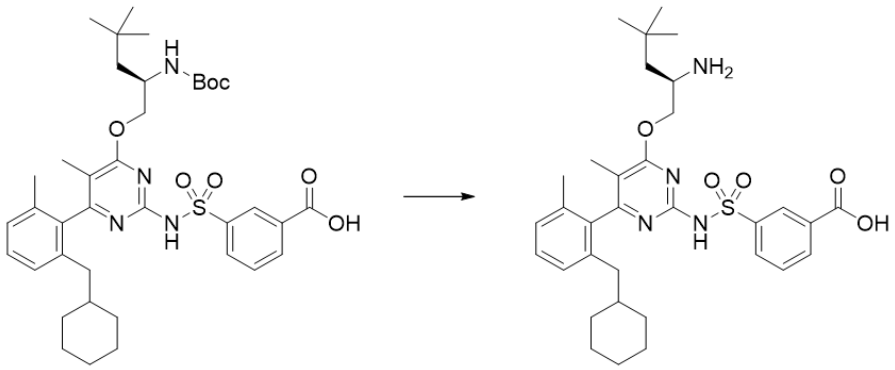


Mezcla 1:1 de diastereómeros

Mezcla 1:1 de diastereómeros

Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-*b*utoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2 g, 2.2634 mmol) en MeOH (30 ml) se cargó con Pd/C (25 mg). La reacción se agitó a ta durante 12 h en un globo de H_2. Una vez terminada, la reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (gradiente de acetonitrilo al 30-85 % en agua tamponada con HCl 5 mM) para dar ácido 3-[[4-[(2R)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.25 g, 77 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 708.35565, encontrada 709.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.23 minutos; método de LC E.

Etapa 12: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



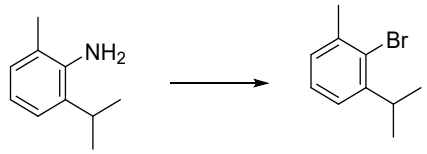
Mezcla 1:1 de diastereómeros Mezcla 1:1 de diastereómeros

A una solución de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.25 g, 1.7456 mmol) en DCM (10 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (2 ml de 4 M, 8.0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Después de la terminación, el material volátil se evaporó al vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclohexilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.1 g, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (q, *J* = 1.5, 1.5, 1.1 Hz, 1H), 8.29 (d, *J* = 5.7 Hz, 3H), 8.15 – 8.04 (m, 2H), 7.66 (td, *J* = 7.8, 2.7 Hz, 1H), 7.33 – 7.22 (m, 1H), 7.17 – 7.04 (m, 2H), 4.38 – 4.19 (m, 1H), 4.12 (apparent ddd, *J* = 24.6, 12.0, 5.8 Hz, 2H), 2.19 – 2.02 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H), 1.90 (apparent d, *J* = 22.8 Hz, 3H), 1.67 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.66 – 1.44 (m, 5H), 1.44 – 1.14 (m, 3H), 1.10 – 0.93 (m, 3H), 0.90 (d, *J* = 16.2 Hz,

9H), 0.68 (q, *J* = 12.0, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 608.3032, encontrada 609.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos; método de LC E.

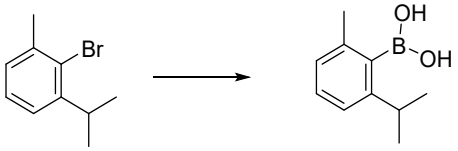
Ejemplo 30: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 2-bromo-1-isopropil-3-metil-benceno



A una solución de 2-isopropil-6-metil-anilina (10.048 g, 10.5 ml, 67.331 mmol) en HBr concentrado (100 ml) y agua (100 ml) se añadió una solución de nitrito de sodio (5.6 g, 81.165 mmol) en agua (40 ml) a 0 °C. Después de la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 20 min. En un matraz separado, se calentó a 60 °C una mezcla de CuBr (9.67 g, 67.410 mmol) en HBr concentrado (100 ml). La solución de sal de diazonio se añadió gota a gota en la mezcla de CuBr. Una vez terminada la adición, la reacción se agitó a 60 °C durante 1 hora y después se enfrió hasta ta. La solución se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las capas de éter combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio sat (100 ml) y salmuera (75 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se cargó directamente en una columna de gel de sílice y se purificó mediante el uso de éter dietílico del 0 al 40 % en hexano para proporcionar 2-bromo-1-isopropil-3-metilbenceno (7 g, 46 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.18 (m, 1H), 7.15 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 3.59 - 3.42 (m, 1H), 2.44 (d, *J* = 1.9 Hz, 3H), 1.26 (d, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.25 (d, *J* = 2.0 Hz, 3H).

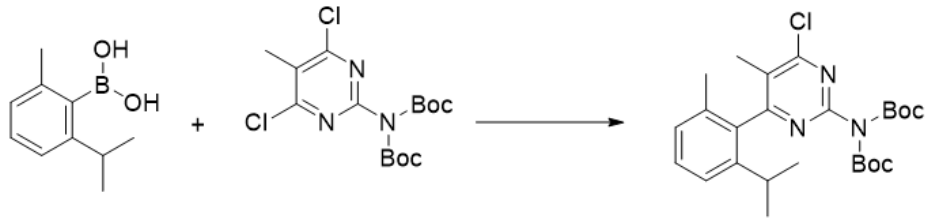
Etapa 2: Ácido (2-isopropil-6-metil-fenil)borónico



A una solución de 2-bromo-1-isopropil-3-metil-benceno (5.4 g, 25.339 mmol) en THF anhidro (150 ml) a –78 °C se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexanos (12 ml de 2.5 M, 30.0 mmol). La solución se agitó a –78 °C durante 15 min antes de añadir gota a gota borato de trimetilo (7.9220 g, 8.5 ml, 76.237 mmol). Después de la adición, la solución se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 1 hora. Después, la solución se inactivó con una solución de HCl 1 N, se agitó durante 3 h y después se fraccionó con EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x

20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con EtOAc al 0-40 % en hexanos) para proporcionar ácido (2-isopropil-6-metil-fenil)borónico (2.156 g, 45 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.21 - 8.07 (m, 1H), 7.14 (t, J = 7.5, 7.5 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.39 - 0.96 (m, 6H).

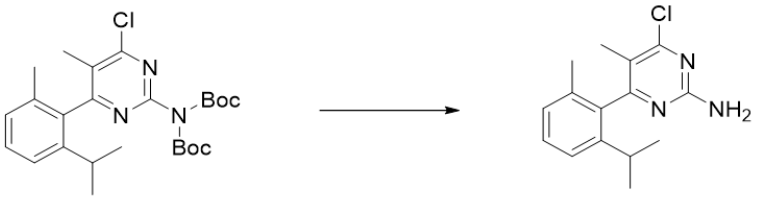
Etapa 3: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo



Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una mezcla de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (7.78 g, 20.568 mmol), ácido (2-isopropil-6-metil-fenil)borónico (3.2 g, 17.974 mmol), carbonato de cesio (14.5 g, 44.503 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (1.47 g, 1,8001 mmol) se añadió una mezcla de solventes desgasificados de dimetoxietano (70 ml) y agua (70 ml). Durante la adición de los solventes, el vial de reacción se lavó continuamente con nitrógeno. Una vez finalizada la adición, el vial se selló y se calentó a 80 °C, y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. Después, la mezcla se inactivó con agua (40 ml) y EtOAc (70 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó *a través de* cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con un gradiente de 0 a 30 % de EtOAc en hexanos) para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (5.36 g, 41 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 475.2238, encontrada 476.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.14 minutos; método de LC E.

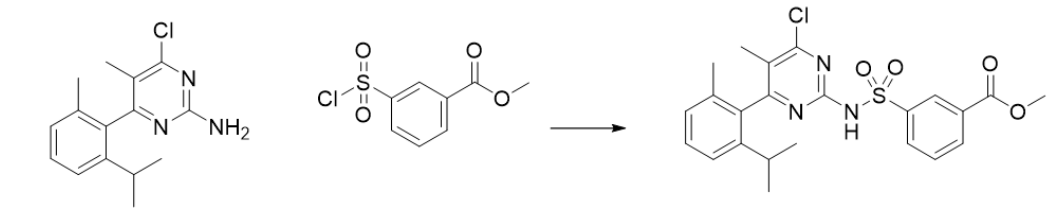
Etapa 4: 4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (5.36 g, 7.3192 mmol) en DCM anhidro (30 ml) a 0 °C se añadió una solución de HCl en dioxano (30 ml de 4 M, 120.0 mmol). Después, la solución se calentó hasta TA y se agitó durante 3 h. Después, la solución se inactivó con $NaHCO_3$ (75 ml) y se fraccionó con DCM (50 ml). Se extrajo la capa acuosa con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó a través de cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con un gradiente de 0 a 40 % de éter en hexanos) para proporcionar 4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (2.5 g, >100 % de rendimiento) como un sólido de color blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.07 (dd aparente, *J* = 16.5, 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 275.11893, encontrada 276.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.5 minutos; método de LC H.

Etapa 5: 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo

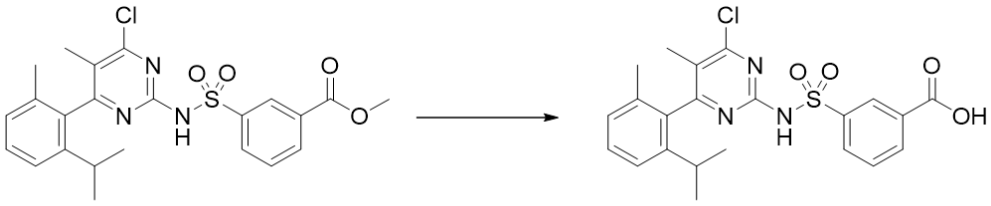


Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (2.5 g, 8.3401 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (2.57 g, 10.952 mmol) en THF anhidro (25 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de litio *terc*-amóxido en heptanos (5.2560 g, 18 ml de 40 % p/p, 22.347 mmol), que después se agitó a 0 °C durante 5 min después de la adición. Después, la solución se calentó hasta TA y se agitó durante 2 h. Después, la reacción se inactivó con una solución de HCl 1 N (50 ml) y se fraccionó con EtOAc (50 ml). La capa acuosa se extrajo

con EtOAc (2 x 50 ml). Después, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5 -metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (4.75 g, 65 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 473.1176, encontrada 474.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos; método de LC E.

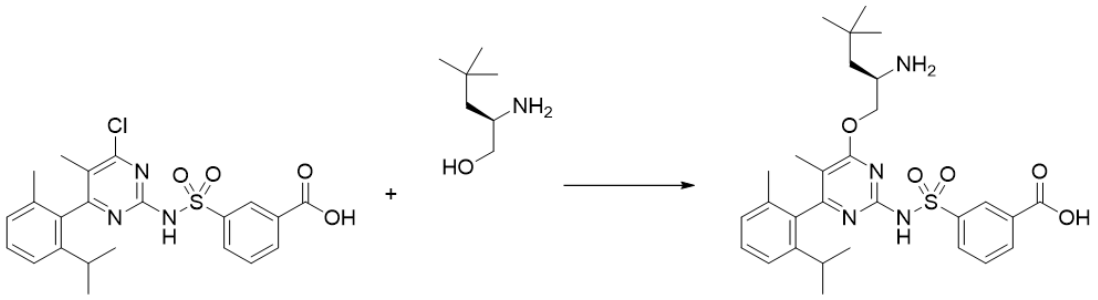
Etapa 6: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (4.75 g, 5.4117 mmol) en THF (17 ml) se añadió NaOH acuoso (30 ml de 1 M, 30.0 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 h. Después, la reacción se inactivó con una solución de HCl 1 N (50 ml) y se fraccionó con EtOAc (30 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó *a través de* HPLC de fase inversa (gradiente 60-100 % de acetonitrilo en agua tamponada con TFA 0.1 %) y después por cromatografía en columna de gel de sílice (se eluyó con un gradiente de 0-70 % de acetona en hexanos tamponada con 0.1 % de AcOH) para proporcionar ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.28 g, 73 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 (s, 1H), 12.24 (s, 1H), 8.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.62 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (s, 3H), 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.86 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 459.10196, encontrada 460.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.69 minutos; método de LC H.

Etapa 7: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoilo]benzoico



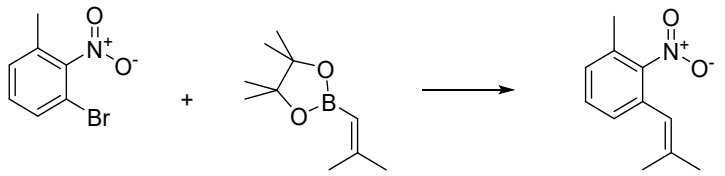
Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de diastereómeros

A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.07 g, 2.2380 mmol) y (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (282 mg, 2.1491 mmol) en THF anhidro (15 ml) se añadió terc-butóxido de sodio (895 mg, 9.3129 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2 h. Después, la reacción se inactivó con una solución de HCl 1 N (35 ml) y se fraccionó con EtOAc (35 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto crudo se purificó *a través de* cromatografía en columna de fase inversa (gradiente 30-70 % de acetonitrilo en agua tamponada con TFA al 0.1 %). Las fracciones puras se concentraron hasta que quedó algo de agua y la solución se mezcló con una solución de HCl 1 N (80 ml) para desplazar el TFA y obtener la sal de HCl. La solución se secó *a través de* un liofilizador para proporcionar 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (827.5 mg, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.43 (m, 1H), 8.21 - 8.05 (m, 4H), 7.66 (t, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 2.40 - 2.31 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.62 (m, 1H), 1.52 (m, 1H), 1.05 (m, 6H), 0.93 (d, *J* = 1.3 Hz, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 554.2563, encontrada 555.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos; método de LC W.

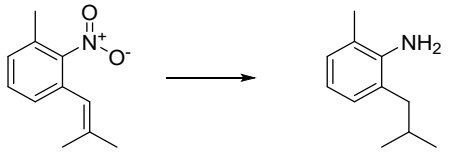
Ejemplo 31: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 1-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-benceno



A una solución en agitación de 1-bromo-3-metil-2-nitro-benceno (27.78 g, 128.59 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-metilprop-1-enil)-1,3,2-dioxaborolano (24.75 g, 135.94 mmol) en 1,4-dioxano (650 ml) se añadió agua (200 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 30 min. En nitrógeno, se añadieron carbonato de sodio (40.986 g, 386.70 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (9.082 g, 12.412 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo (110 °C) bajo nitrógeno durante 18 h. Después, tras enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (200 ml) y acetato de etilo (400 ml), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo de 0–5 % en hexanos para dar 1-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitrobenceno (20.2 g, 76 %) como un aceite de color amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.46 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.85 (d, J = 1.4 Hz, 3H), 1.68 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 191.09464, Tiempo de retención: 6.12 minutos; método de LC D.

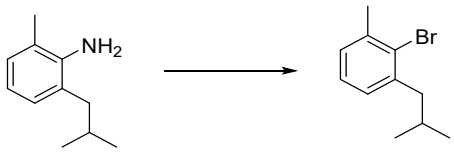
Etapa 2: 2-isobutil-6-metil-anilina



A una solución en agitación de 1-metil-3-(2-metilprop-1-enil)-2-nitro-benceno (20.2 g, 100.35 mmol) en metanol (300 ml) a temperatura ambiente en condiciones ambientales, se añadió paladio en carbono (10.28 g, 10 % p/p, 9.6598 mmol). El espacio de cabeza se purgó con nitrógeno, seguido de hidrógeno. La mezcla de reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) durante 30 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y la torta del filtro se lavó con metanol (3 x 50 ml). El filtrado combinado se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo de 0-5 % en hexanos para dar 2-isobutil-6-metil-anilina (16.06 g, 93 %) como un aceite ámbar. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.42 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.33 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.91 - 1.80 (m, 1H), 0.87 (d, J = 6.6 Hz,

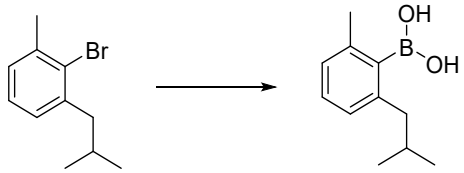
6H). ESI-MS *m/z* calc. 163.1361, encontrada 164.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.96 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 2-bromo-1-isobutil-3-metil-benceno



A una suspensión en agitación de 2-isobutil-6-metil-anilina (16.428 g, 100.63 mmol) en una mezcla de HBr concentrado (48 %) (140 ml) y agua (140 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de nitrito de sodio (8.331 g, 120.75 mmol) en agua (60 ml). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min. A la mezcla de reacción se añadió lentamente una solución de bromuro de cobre (I) (17.332 g, 120.82 mmol) en HBr concentrado (48 %) (140 ml). Tras terminar la adición, se calentó la mezcla de reacción hasta 60 ºC durante 1 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió éter dietílico (300 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de hexanos para dar 2-bromo-1-isobutil-3-metil-benceno (11.77 g, 44 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d) δ 7.22 - 7.15 (m, 2H), 7.10 - 7.06 (m, 1H), 2.60 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 0.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H).

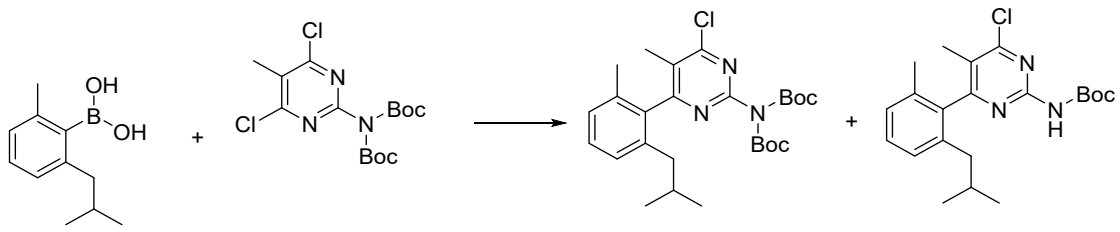
Etapa 4: Ácido (2-isobutil-6-metil-fenil)borónico



A una solución en agitación de 2-bromo-1-isobutil-3-metil-benceno (11.77 g, 46.636 mmol) en THF anhidro (200 ml) a –78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de *N*-butil litio (23 ml de 2.5 M, 57.500 mmol) en hexanos. Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió gota a gota borato de trimetilo (19.530 g, 21 ml, 187.95 mmol). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 15 min, después se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 1 h. A la mezcla de reacción se añadió lentamente HCl acuoso (150 ml de 1 M, 150.0 mmol). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió

acetato de etilo (200 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 120 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 0-20 % de acetona en hexanos. El producto se volvió a purificar mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de éter dietílico de 0-40 % en hexanos para dar ácido (2-isobutil-6-metil-fenil)borónico (3.2 g, 32 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.06 (s, 2H), 7.08 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 2.43 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 0.85 (d, J = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 192.13216, Tiempo de retención: 3.98 minutos; método de LC D.

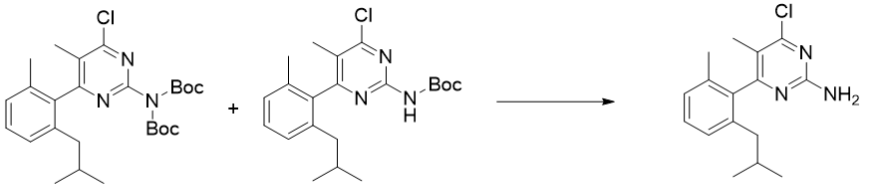
Etapa 5: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo y *N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



A una solución en agitación de N-*terc*-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6.235 g, 16.484 mmol) y ácido (2-isobutil-6-metil-fenil)borónico (3.2 g, 14.995 mmol) en 1,2-dimetoxietano (81 ml) a temperatura ambiente se añadió agua (27 ml). La mezcla de reacción se desgasificó con nitrógeno durante 20 min. En nitrógeno, se añadieron carbonato de cesio (14.644 g, 44.945 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1.101 g, 1.5047 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 95 °C durante 3 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, se añadieron agua (100 ml) y acetato de etilo (100 ml), y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 5 min. Se separaron dos capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de éter dietílico de 0-15 % en hexanos, después mediante HPLC de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 85-100 % en agua (tampón THF al 0.15 %). Las fracciones de producto puro se combinaron y se alcalinizaron con $NaHCO_3$ acuoso saturado hasta pH ~8. Los volátiles se

eliminaron al vacío y la capa acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (3 x 80 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar una mezcla de: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (3.1 g, 40 %); ESI-MS *m/z* calc. 489.23944, encontrada 490.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 8.39 minutos; método de LC D, así como también *N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (0.897 g, 15 %); ESI-MS *m/z* calc. 389.187, encontrada 390.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 7.49 minutos; método de LC D.

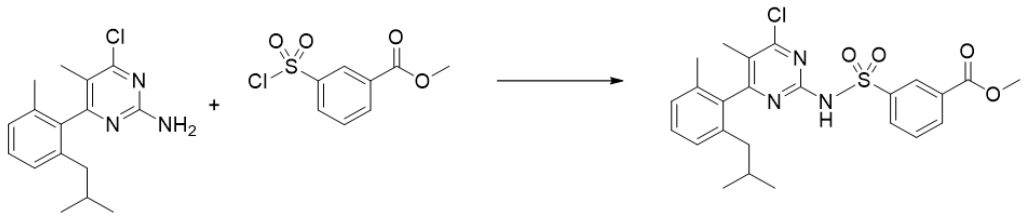
Etapa 6: 4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una mezcla de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo y *N*-[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (3.997 g, 8.1566 mmol) en DCM (50 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de HCl (13 ml de 4 M, 52.0 mmol) en dioxano. Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se selló y se agitó durante 18 h. Los volátiles se eliminaron al vacío, después el residuo obtenido se resuspendió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (150 ml) y se agitó vigorosamente durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min (hasta que se disolvió todo el sólido). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron para dar 4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (2.349 g, 94 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 289.13458, encontrada 290.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.67 minutos; método de LC D.

Etapa 7: 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo

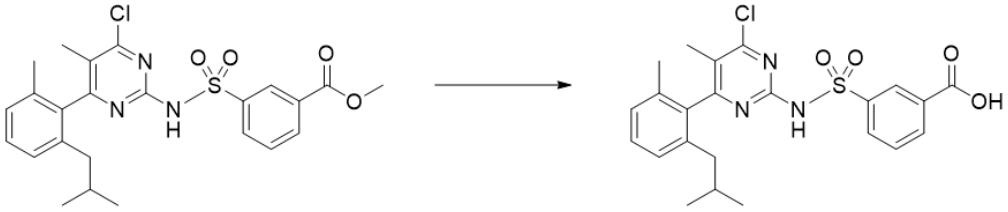


Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución en agitación de 4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (2.344 g, 8.0883 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (4.812 g, 20.507 mmol) en THF anhidro (50 ml) a –78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución en THF de LiHMDS (23 ml de 1.3 M, 29.9 mmol). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó a –78 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó en frío con HCl acuoso 1 N (100 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Se añadió acetato de etilo (120 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 0-15 % de acetato de etilo en hexanos para dar 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (3.791 g, 94 %) como una espuma blanca. ESI-MS *m/z* calc. 487.13324, encontrada 488.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.96 minutos; método de LC D.

Etapa 8: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



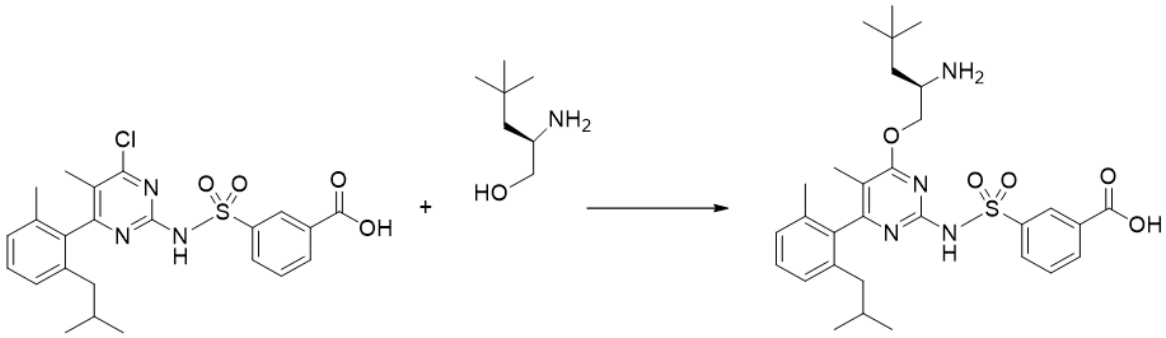
Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución en agitación de 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (3.787 g, 7.7603 mmol) en THF (65 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente NaOH acuoso (40 ml de 1 M, 40.0 mmol). Tras terminar la adición, la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (120 ml) y los volátiles se eliminaron al vacío. La capa acuosa residual se extrajo con acetato de etilo (100 ml) y la capa orgánica se descartó. La capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 2 M hasta pH ~1 y el producto se extrajo con acetato de etilo (250 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de

etilo (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se evaporaron hasta la sequedad para dar ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.54 g, 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.36 (broad s, 1H), 12.22 (broad s, 1H), 8.39 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.76 (m, 4H), 1.72 (s, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 1H), 0.59 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 473.1176, encontrada 474.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos; método de LC E.

Etapa 9: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Mezcla 1:1 de atropisómeros

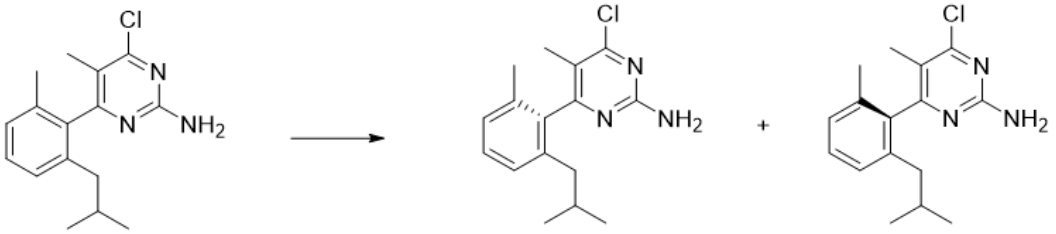
Mezcla 1:1 de diastereómeros

A una suspensión en agitación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.41 g, 5.0847 mmol) y (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.249 g, 7.4489 mmol) en THF anhidro (80 ml) a temperatura ambiente bajo nitrógeno se añadió *terc*-butóxido de sodio (2.987 g, 31.081 mmol). Dentro de 5–10 minutos, la mezcla de reacción se convirtió en una solución homogénea y la mezcla se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó lentamente con HCl acuoso 1 N (120 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. Se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por HPLC de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 40-80 % en agua (tampón HCl 5 mM) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.366 g, 74 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.47 - 8.40

(m, 1H), 8.17 - 8.03 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (ancha s, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 2H), 4.29 (ancha s, 1H), 4.12 (ancha s, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.20 - 1.77 (ancha m, 5H), 1.73 - 1.47 (m, 6H), 0.92 (d, *J* = 10.5 Hz, 9H), 0.68 (ancha s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 568.2719, encontrada 569.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos; método de LC E.

Ejemplo 32: Preparación de ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

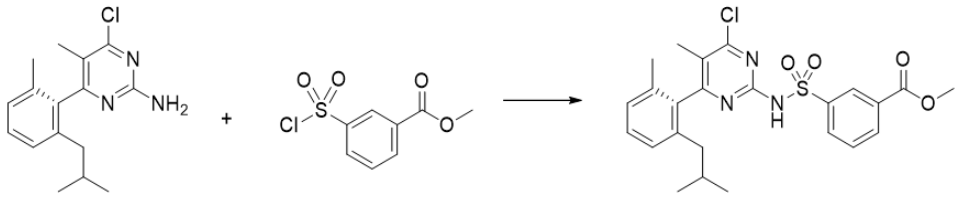
Etapa 1: (5*P*)-4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-amina y (5*M*)-4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros | Atropisómero P | Atropisómero M

Se sometió 4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina racémica (13.91 g, 48.00 mmol) a separación por SFC quiral mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna IC (3 x 25 cm), eluyente: MeOH 10 %/CO_2 90 %, 100 bar, régimen de flujo: 80 ml/min, 220 nm, volumen de inyección 0.5 ml, 5 mg/ml en metanol: DCM. Se aislaron dos atropisómeros. Pico 1 de SFC: (5*P*)-4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-amina (6.12 g, 88 %). ESI-MS *m/z* calc. 289.13458, encontrada 290.31 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos; método de LC A. Pico 2 de SFC: (5*M*)-4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-amina (6.14 g, 88 %). ESI-MS *m/z* calc. 289.13458, encontrada 290.31 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.85 minutos; método de LC A.

Etapa 2: 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de (5*P*)-metilo

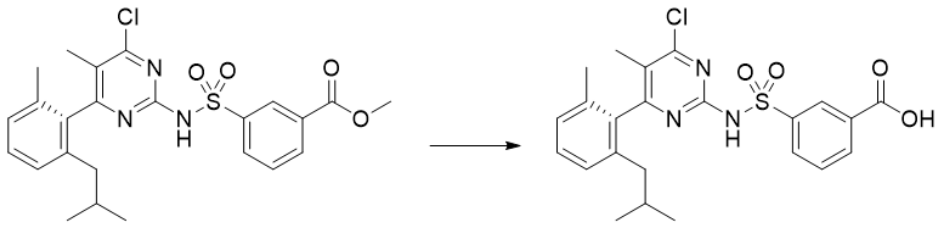


Atropisómero P | Atropisómero P

A una solución de 4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (6 g, 20.704 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (14.6 g, 62.218 mmol) en THF (120 ml) se

añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (83 ml de 1.0 M, 83.0 mmol) durante 20 min a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con una solución de HCl 1 N (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (120 g de sílice, eluida con acetato de etilo al 10 % en hexanos) para dar 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (9.6 g, 86 %) como un sólido de color amarillo pegajoso. ESI-MS *m/z* calc. 487.13324, encontrada 488.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 7.18 minutos; método de LC D.

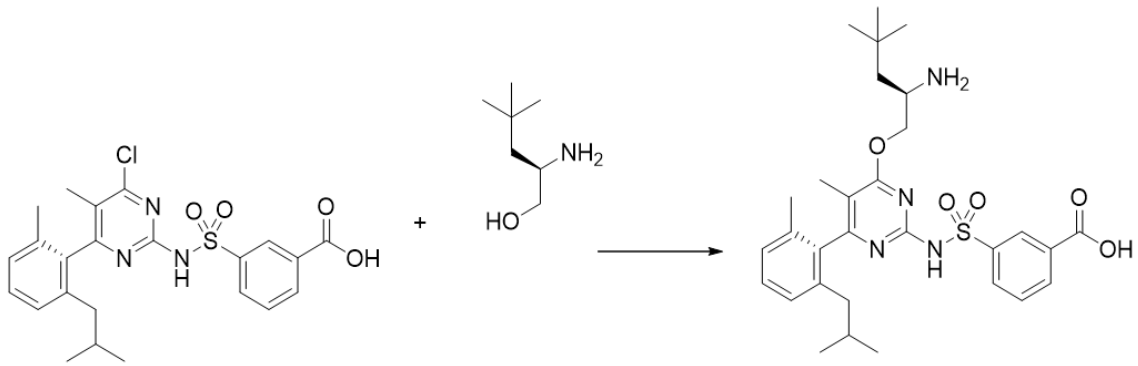
Etapa 3: Ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Atropisómero P Atropisómero P

A una solución agitada de (5*P)* 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de-metilo (9.6 g, 18.689 mmol) en THF (100 ml) se añadió solución acuosa de NaOH (100 ml de 1 M, 100.0 mmol) a ta y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa acuosa se acidificó con una solución de HCl 1 N a pH=1 y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (8.74 g, 97 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 473.1176, encontrada 474.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.69 minutos; método de LC DS.

Etapa 4:Ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



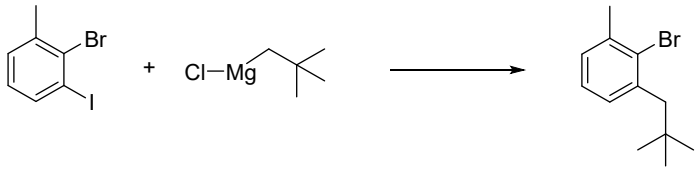
Atropisómero P

diastereómero único; atropisómero P

Una solución de ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (7 g, 14.473 mmol), (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (6 g, 35.783 mmol) y *t*-butóxido de sodio (7.2 g, 74.919 mmol) en THF (140.00 ml) se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron más (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (2.9 g, 22.101 mmol) y *t*-butóxido de sodio (4.0 g, 41.622 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (8.6 g, 88 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 568.2719, encontrada 569.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 (bs, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 – 8.17 (m, 3H), 8.10 (dd, *J* = 14.3, 7.6 Hz, 2H), 7.66 (m, 1H), 7.33 – 7.21 (m, 1H), 7.13 (dd, *J* = 14.1, 7.6 Hz, 2H), 4.27 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.11 (dd, *J* = 12.3, 6.2 Hz, 1H), 3.58 (m, 1H), 2.17 – 1.95 (m, 2H), 1.89 (bs, 3H), 1.66 (s, 3H), 1.65 – 1.49 (m, 2H), 1.24 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.76 – 0.57 (m, 6H). Método de LC H.

Ejemplo 33: Preparación de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

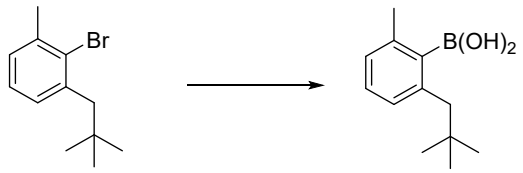
Etapa 1: 2-bromo-1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-benceno



A una solución agitada de 2-bromo-1-yodo-3-metil-benceno (10 g, 33.678 mmol) en dioxano seco (300 ml) a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno se añadieron sucesivamente

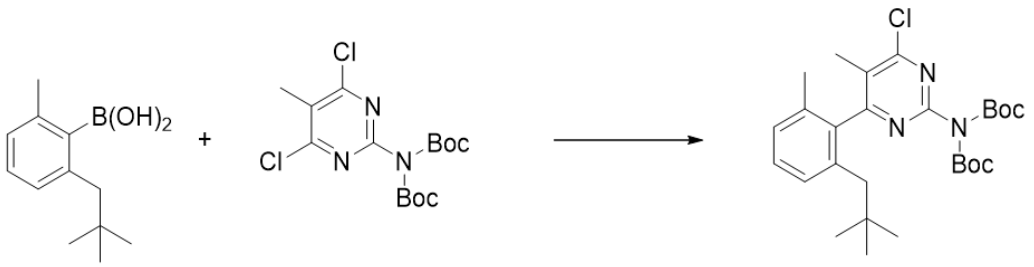
$Pd(anfos)Cl_2$ (2.4 g, 3.3799 mmol) y una solución de cloro(2,2-dimetilpropil)magnesio en tetrahidrofurano (44 ml de 1 M, 44.0 mmol). La reacción se agitó durante la noche a 30 °C. $Pd(anfos)Cl_2$ (1.2 g, 1.6899 mmol) adicional y cloro(2,2-dimetilpropil)magnesio en THF (22 ml de 1 M, 22.000 mmol) y la reacción se agitó durante la noche a 30 °C. Después, se añadió solución acuosa de HCl 6 N (250 ml) y la capa acuosa se extrajo con pentano (5 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml) y se secaron en sulfato de sodio. Después, la capa orgánica se filtró en una almohadilla de gel de sílice y se lavó con pentano (3 x 100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 2-bromo-1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-benceno crudo (11.06 g, 57 %) como un aceite de color marrón pálido.

Etapa 2: Ácido [2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]borónico



A una solución agitada de 2-bromo-1-(2,2-dimetilpropil)-3-metil-benceno (5.35 g, 22.184 mmol) en THF seco (350 ml) bajo atmósfera de nitrógeno enfriada a –78 °C se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (10.7 ml de 2.5 M, 26.75 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a –78 °C, después de lo cual se añadió borato de trimetilo (3.0030 g, 3.5 ml, 28.899 mmol). La reacción se agitó durante 45 min a –78 °C, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 N (150 ml) y la reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 min. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 150 ml) y los extractos combinados se lavaron con agua (250 ml), salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. Este material se trituró con heptano (100 ml), se filtró y se secó a alto vacío para dar ácido [2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]borónico (2.253 g, 49 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.01 (s, 2H), 7.08 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.54 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 0.88 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 206.14781, encontrada 205.3 $(M–1)^-$; tiempo de retención: 3.1 minutos; método de LC K.

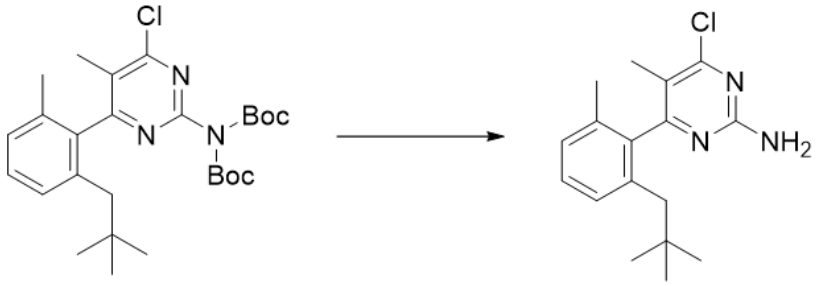
Etapa 3: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Mezcla 1:1 de atropisómeros

Se cargó un vial de reacción con ácido [2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]borónico (1.09 g, 5.2890 mmol), N-*terc*-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2.412 g, 6.3767 mmol) y carbonato de cesio (5.125 g, 15.730 mmol) en una mezcla de solventes de dimetoxietano (9 ml) y agua (3 ml). La mezcla de reacción se purgó con argón durante 3 min. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (393 mg, 0.5371 mmol) a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante 4 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo (30 ml) y se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC de fase inversa mediante el uso de acetonitrilo en agua al 80-100 % (tamponado con TFA al 0.1 %) para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (0.598 g, 21 %). ESI-MS *m/z* calc. 503.2551, encontrada 504.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.58 minutos; método de LC E.

Etapa 4: 4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina



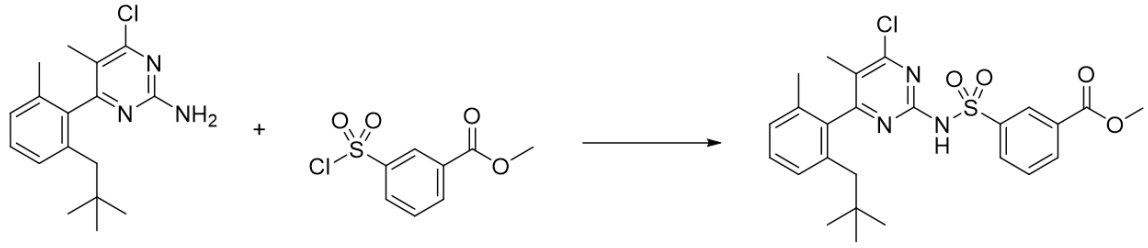
Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de N-*terc*-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.142 g, 2.2656 mmol) en DCM anhidro (12 ml) se añadió HCl 2.0 N en éter (12 ml de 2 M, 24.0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 días. Los solventes se eliminaron al vacío. El residuo se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio saturado (30 ml) y salmuera (30 ml). La capa de DCM se secó en sulfato de sodio anhidro

y se concentró al vacío para proporcionar 4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (693 mg, 96 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 303.15024, encontrada 304.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos; método de LC E.

Etapa 5: 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo

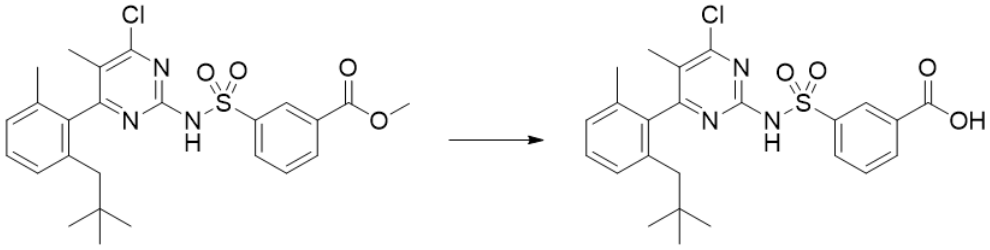


Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (693 mg, 2.1782 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (1.552 g, 6.6139 mmol) en THF anhidro (12 ml) se añadió gota a gota LiHMDS en THF (6.7 ml de 1.3 M, 8.71 mmol) a –78 °C. La reacción se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó con ácido cítrico acuoso al 10 % (30 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 a 20 % de acetona en hexano para proporcionar 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.084 g, 97 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 501.1489, encontrada 502.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.02 minutos; método de LC E.

Etapa 6: ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



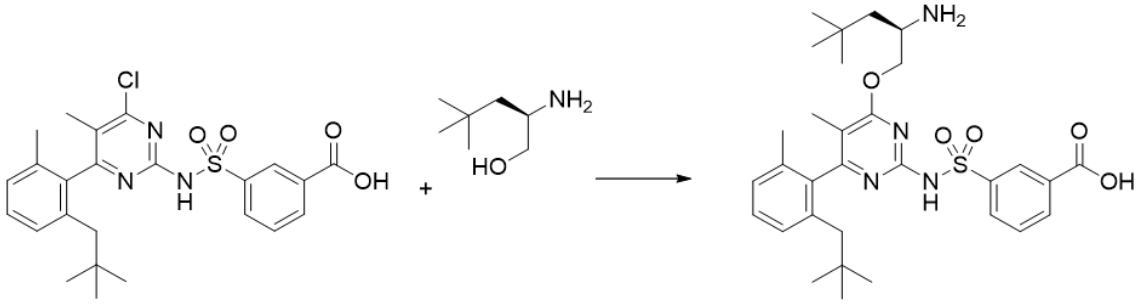
Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.084 g, 2.1161 mmol) en THF (11 ml) se añadió una solución de

NaOH 1 N (11 ml, 11.0 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. La reacción se diluyó con una solución de HCl 1 N (30 ml) y TBME (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con TBME (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío para proporcionar el ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenilo]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.076 g, 102 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 487.13324, encontrada 488.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.59 minutos; método de LC E.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidina-2-il]sulfamoil]benzoico



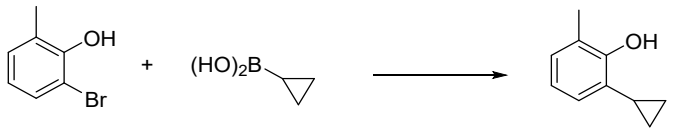
Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de diastereómeros

A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.076 g, 2.1608 mmol) y (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (561 mg, 3.3457 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.047 g, 10.895 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió otra porción de (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (147 mg, 0.8767 mmol) y *terc*-butóxido de sodio (203 mg, 2.1123 mmol). La reacción se agitó durante 1 h, antes de inactivarla con una solución de HCl 1 N (30 ml). La reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con éter dietílico (10 ml) para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(2,2-dimetilpropil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.1193 g, 80 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 – 8.38 (m, 1H), 8.16 (s, 3H), 8.09 (m, 2H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.35 – 7.23 (m, 1H), 7.23 – 7.08 (m, 2H), 4.35 – 4.21 (m, 1H), 4.17 – 4.05 (m, 1H), 3.65 – 3.52 (m, 1H), 2.39 – 2.26 (m, 1H), 2.15 – 2.02 (m, 1H), 2.02 – 1.81 (m, 3H), 1.72 – 1.63 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 0.95 – 0.88 (m, 9H), 0.79 – 0.57 (m, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 582.2876, encontrada 583.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.19 minutos; método de LC H.

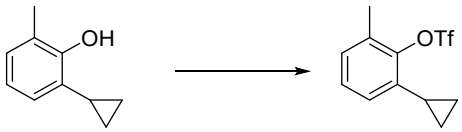
Ejemplo 34: Preparación del ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 2-ciclopropil-6-metil-fenol



Se añadió acetato de paladio (2.1 g, 9.3538 mmol) a 2-bromo-6-metil-fenol (20 g, 106.93 mmol), ácido ciclopropilborónico (13.8 g, 160.66 mmol), triciclohexilfosfina (5 g, 17.830 mmol) y fosfato de potasio (64.5 g, 303.86 mmol) en una suspensión de tolueno (640 ml) y agua (160 ml). La solución de reacción se sometió a reflujo durante 6 h bajo atmósfera de nitrógeno. La solución de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la fase orgánica se separó y después se lavó con agua (100 ml). La fracción orgánica se combinó con heptano (~300 ml), después se filtró en una almohadilla grande de gel de sílice y después el gel de sílice se lavó con una mezcla de heptano:DCM 1:1. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron cuidadosamente (evitando la pérdida del producto deseado volátil) para proporcionar 2-ciclopropil-6-metil-fenol (17.7 g, 78 %) como un aceite marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.78 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.79 (tt, *J* = 8.3, 5.3 Hz, 1H), 1.04 - 0.94 (m, 2H), 0.69 - 0.62 (m, 2H).

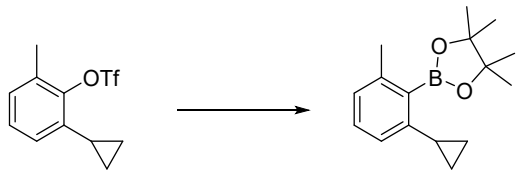
Etapa 2: (2-ciclopropil-6-metil-fenil) trifluorometanosulfonato



Se añadió piridina (15.648 g, 16 ml, 197.83 mmol) a una solución de 2-ciclopropil-6-metil-fenol (17.7 g, 119.43 mmol) en DCM (240 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C, después se añadió lentamente trifluorometanosulfonato de trifluorometilsulfonilo (43.602 g, 26 ml, 154.54 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (200 ml) y la mezcla resultante se lavó con HCl 0.2 N (2 x 200 ml). La capa orgánica se lavó con NaHCO diluido$_3$ (100 ml, solución saturada de $NaHCO_3$ diluido 10x), después se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (2-ciclopropil-6-metil-fenil) trifluorometanosulfonato (22.13 g, 66 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.17 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H),

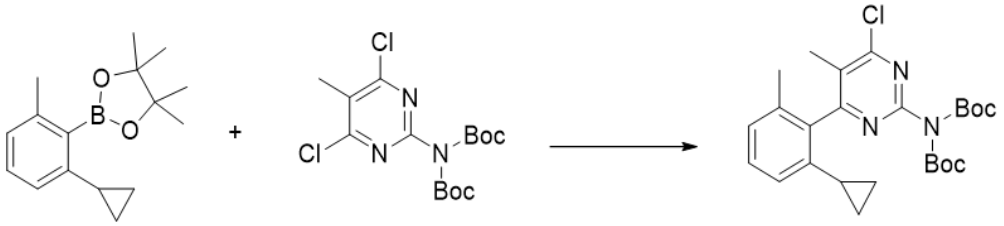
6.86 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 0.77 - 0.68 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ –73.43 (s, 3F).

Etapa 3: 2-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



Se cargó un matraz de fondo redondo de 500 ml con tamices moleculares de 4 Å (7 g) y se secó a la llama al vacío. Se añadió trifluorometanosulfonato de (2-ciclopropil-6-metil-fenil) (22 g, 78.498 mmol) y después [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2.8 g, 3.8267 mmol). El matraz se evacuó con nitrógeno y después se añadieron dioxano anhidro (40 ml), trietilamina (27.588 g, 38 ml, 272.64 mmol) y 4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (35.280 g, 40 ml, 275.67 mmol). La reacción se sometió a reflujo durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró a presión reducida, se diluyó con heptano y DCM, después se purificó por cromatografía en gel de sílice (con un gradiente de 0 a 30 % de DCM en heptano) para proporcionar 2-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (12.4 g, 60 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.13 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.94 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.11 (tt, *J* = 8.5, 5.2 Hz, 1H), 1.41 (s, 12H), 0.93 - 0.81 (m, 2H), 0.74 - 0.64 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 258.1791, encontrada 259.2 $(M+1)^{+;}$ tiempo de retención: 4.98 minutos; método de LC J.

Etapa 4: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo

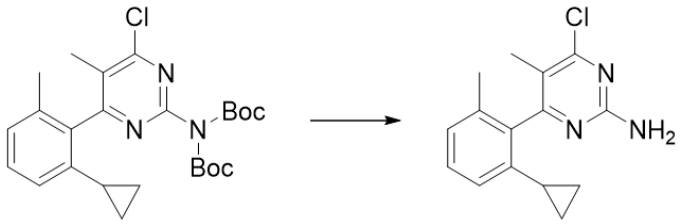


Mezcla 1:1 de atropisómeros

Una mezcla de 2-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (1.50 g, 5.7231 mmol), *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (2.03 g, 5.3668 mmol) y carbonato de cesio (4.73 g, 14.517 mmol) en DME (30 ml) y agua (30 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min. Después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (422.7 mg, 0.5777 mmol) y la mezcla se purgó adicionalmente con nitrógeno durante 5 min antes de agitar a

80 °C durante 2 h. Al enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadieron H_2O (30 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las capas de EtOAc combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo se sometió a cromatografía en gel de sílice (80 g SiO_2, mediante elución con 0 a 10 % de EtOAc/hexanos) para dar un aceite incoloro, *N-terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.45 g, 51 %); ESI-MS *m/z* calc. 473.20813, encontrada 474.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 7.71 minutos; método de LC D.

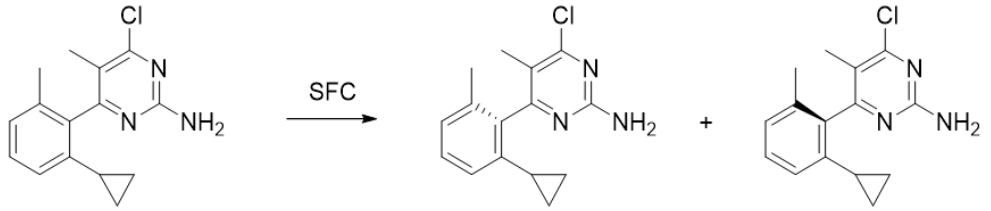
Etapa 5: 4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de *N-terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.45 g, 2.9062 mmol) en DCM (13 ml) con agitación a 0 °C se añadió HCl en dioxano (20 ml de 4 M, 80.0 mmol). Después, la reacción se agitó a TA durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml) y se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (40 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con DCM (2 x 25 ml). Las capas de DCM combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (25 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un sólido blanco, 4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (952.4 mg, 109 %); ^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.21 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 2H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.47 - 1.35 (m, 1H), 0.84 - 0.72 (m, 2H), 0.72 - 0.62 (m, 1H), 0.56 - 0.43 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 273.10327, encontrada 274.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.33 minutos; método de LC E.

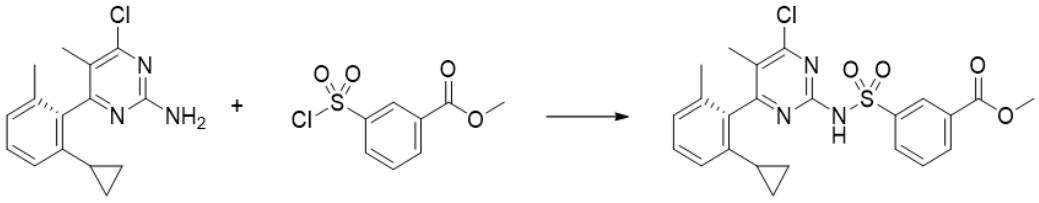
Etapa 6: (5*P*)-4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenil)-5-metilpirimidin-2-amina y (5*M*)-4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenil)-5- metilpirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros atropisómero P purificado atropisómero M purificado

Se sometió 4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina racémica (920 mg, 3.361 mmol) a separación por SFC quiral mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna AD-H (2 x 15 cm), eluyente: 20 % de MeOH/CO_2, régimen de flujo: 70 ml/min, concentración: 20 mg/ml en metanol: DCM, volumen de inyección: 500 µl, presión: 100 bar, longitud de onda: 220 nm. Se aislaron dos isómeros. Pico 1 de SFC: (5*P*)-4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenil)-5-metilpirimidin-2-amina (357 mg, 74 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.90 (broad s, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.47 - 1.31 (m, 1H), 0.81 - 0.71 (m, 2H), 0.70 - 0.63 (m, 1H), 0.53 - 0.46 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 273.10327, encontrada 274.17 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos; método de LC A. pico 2 de SFC: (5*M*)-4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metilfenil)-5-metilpirimidin-2-amina (344 mg, 73 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.5, 1.0 Hz, 1H), 6.89 (broad s, 2H), 6.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.96 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 0.80 - 0.71 (m, 2H), 0.71 - 0.64 (m, 1H), 0.53 - 0.46 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 273.10327, encontrada 274.17 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos; método de LC A.

Etapa 7: 3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de (5P)-metilo

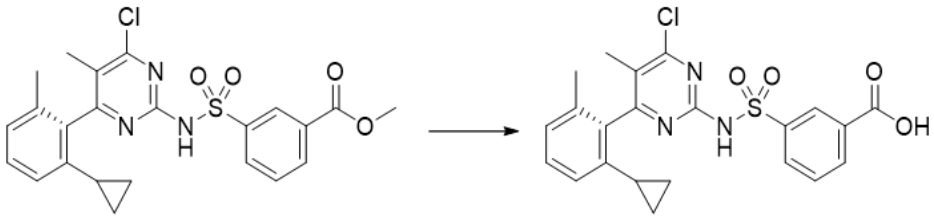


atropisómero P purificado atropisómero P puro

A una solución de (5*P*)-4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (300 mg, 1.0958 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (770 mg, 3.2814 mmol) en THF (6.0 ml) se añadió una solución de LiHMDS en THF (4.2 ml de 1.0 M, 4.20 mmol) a –78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con una solución de HCl 1 N (5 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente, se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con

EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice, eluida con acetato de etilo al 20 % en hexanos) para dar 3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de (5*P)*-metilo (370 mg, 71 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 471.10196, encontrada 472.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.69 minutos; método de LC D.

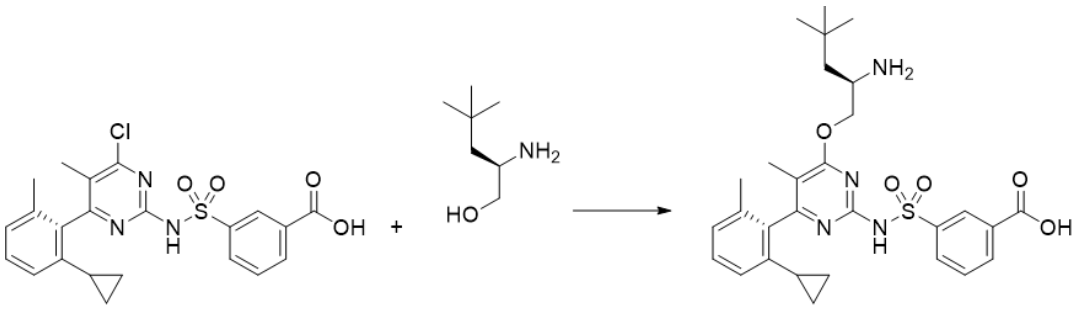
Etapa 8: ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



atropisómero P puro atropisómero P puro

A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de (5*P)*-metilo (370 mg, 0.7761 mmol) en THF (7.4 ml) se añadió NaOH acuoso (4 ml de 1 M, 4.0 mmol) y se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH=1 y después se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío dar ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (352 mg, 97 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 457.0863, encontrada 458.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.38 minutos; método de LC D.

Etapa 9: ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

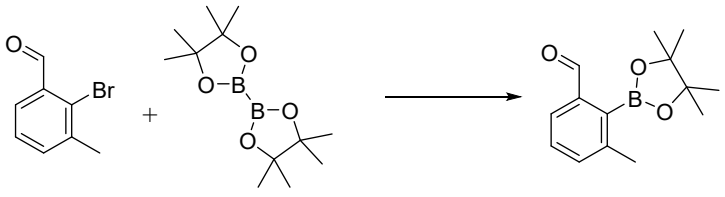


atropisómero P puro diastereómero puro

A una solución agitada de ácido (5)-3-[[4-cloro-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (350 mg, 0.7490 mmol) y (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (300 mg, 1.7892 mmol) en THF (7.0 ml) se añadió t-butóxido de sodio (350 mg, 3.6419 mmol) a ta y se agitó durante 4 h. Se añadió otra porción de (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (150 mg, 0.8946 mmol) y t-butóxido de sodio (150 mg, 1.5608 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 H. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con 10 ml de una solución de HCl 1 N. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El sólido blanco resultante se purificó por HPLC de fase inversa (columna C18, con un gradiente de 30 a 75 % de acetonitrilo en agua, con 0.1 % de HCl como modificador) para dar el ácido (5*P*)-3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-ciclopropil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (332 mg, 73 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 13.4, 7.7 Hz, 2H), 7.99 (bs, 3H), 7.66 (dd, *J* = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* = 7.7, 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, *J* = 12.1, 2.9 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 12.1, 6.3 Hz, 1H), 3.62 – 3.55 (m, 1H), 1.91 (bs, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.62 (dd, *J* = 14.6, 7.2 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 14.6, 3.9 Hz, 1H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 0.92 (s, 9H), 0.76 – 0.61 (m, 3H), 0.60 – 0.48 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 552.24066, encontrada 553.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.94 minutos; método de LC H.

Ejemplo 35: Preparación del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

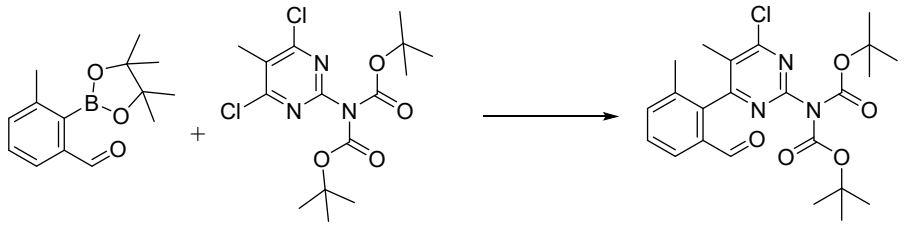
Etapa 1: 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído



Se preparó una solución de 2-bromo-3-metil-benzaldehído (22.5 g, 113.04 mmol), bis(pinacolato)diboro (43.1 g, 169.73 mmol) y KOAc (22.2 g, 226.20 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml). La suspensión resultante se burbujeó con una corriente de nitrógeno durante cinco minutos, después se añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (8.3 g, 11.343 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo bajo nitrógeno durante veinte horas, después se enfrió hasta temperatura ambiente y se inactivó con ácido clorhídrico 1 M hasta que el pH fue de

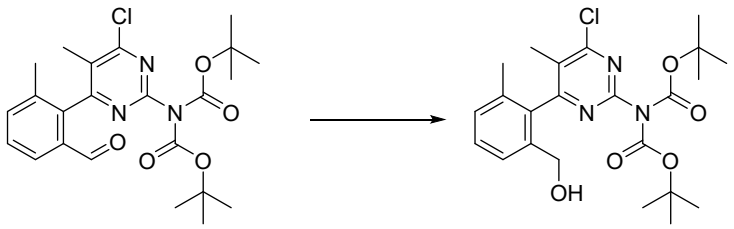
aproximadamente 3-4. Después se separaron las fases: se descartó la fase acuosa y se concentró la fase orgánica al vacío, combinado con un producto crudo de un lote anterior mediante el uso de 2.5 g de 2-bromo-3-metil-benzaldehído y purificado por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 a 10 % de acetato de etilo en hexano para obtener 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzaldehído (22.5 g, 81 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 9.98 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 1.49 (s, 12H). ESI-MS *m/z* calc. 246.14273, encontrada 247.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.66 minutos; método de LC D.

Etapa 2: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-formil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo



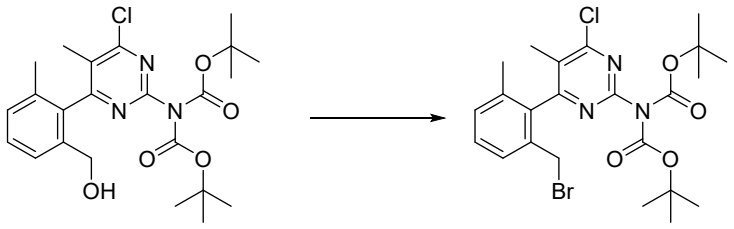
Se cargó un matraz con 3-metil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborlan-2-il)benzaldehído (19.2 g, 54.610 mmol), *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (20 g, 49.702 mmol), carbonato de cesio (46 g, 141.18 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (4.06 g, 4.9716 mmol) bajo argón. Se añadieron a la mezcla de reacción dimetoxietano (130 ml) y agua (42 ml) previamente desgasificados (burbujeando argón durante 1 h, ambos solventes). Después la mezcla de reacción se desgasificó adicionalmente con argón durante 10 minutos. Después, la mezcla se calentó a 85 °C durante 2 h. Después la reacción se dejó enfriar a TA y se diluyó con agua (200 ml) y EtOAc (200 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). A continuación, las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, cargada sobre sílice seca en un cartucho de 2 X 330 g mediante el uso de 0-40 % de éter dietílico en hexanos (1 % Et_3N como modificador) como eluyente) y el solvente se eliminó para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-formil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (9.2 g, 38 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 9.79 (s, 1H), 7.94 (dd,J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 2.00 (s,3H), 1.36 (s, 18H). ESI-MS *m/z* calc. 461.17175, encontrada 462.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.15 minutos; método de LC H.

Etapa 3: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(hidroximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo



N-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-formil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (3 g, 5.8449 mmol) se disolvió en THF anhidro (28.5 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A continuación, se añadió borohidruro de sodio en porciones (425 mg, 0.4497 ml, 11.234 mmol). A continuación, la reacción se agitó durante 30 min a 0 °C. Después la reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se inactivó con agua (50 ml) y se añadió solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y EtOAc (100 ml). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 X 100 ml) y la solución orgánica combinada se lavó con salmuera (70 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y el solvente se eliminó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, cargada sobre sílice seca en un cartucho de 80 g mediante el uso de 0-50 % de EtOAc en hexanos (1 % de $EtOAc_3N$ como modificador) como eluyente para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-[2-(hidroximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.51 g, 87 %) como un sólido espumoso incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 463.1874, encontrada 464.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.15 minutos; método de LC D.

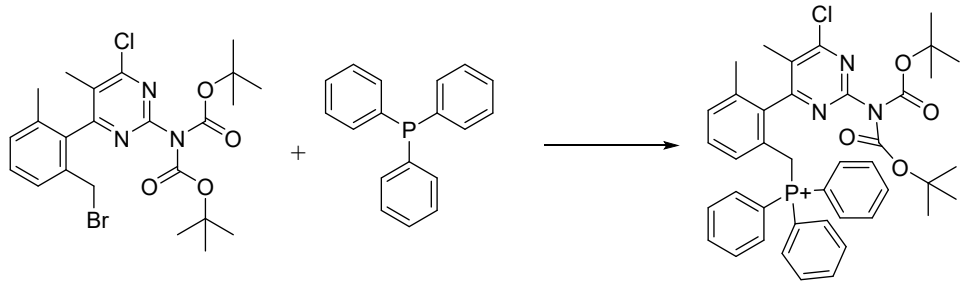
Etapa 4: *N*-[4-[2-(bromometil)-6-metil-fenil]-6-cloro-5-metil-pirimidin-2-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo



Se disolvieron *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-[2-(hidroximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (7.5 g, 15.034 mmol) y tetrabromuro de carbono (7.5 g, 22.616 mmol) en diclorometano anhidro (75 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de trifenilfosfina (6 g, 22.876 mmol) en diclorometano anhidro (23 ml) durante

10 min. Después la mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 45 min (NOTA). El solvente se eliminó por evaporación rotatoria. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, cargada sobre sílice seco en un cartucho de 220 g mediante el uso de 0-30 % de éter dietílico en hexanos (1 % de Et_3N como modificador) como eluyente y se eliminó el solvente para proporcionar *NORTE*-[4-[2-(bromometil)-6-metil-fenil]-6-cloro-5-metil-pirimidin-2-il]-*N*-*terc*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (7.3 g, 83 %) como un sólido espumoso blanco. ESI-MS *m/z* calc. 525.10297, encontrada 526.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 7.88 minutos; método de LC D.

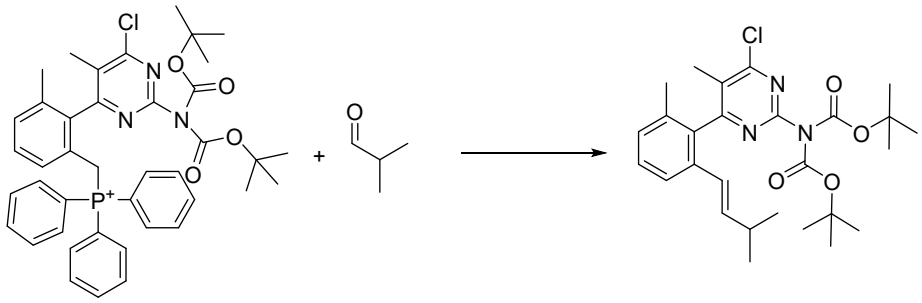
Etapa 5: [2-[2-[bis(*terc*-Butoxicarbonil)amino]-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il]-3-metil-fenil]metil-trifenil-fosfonio



N-[4-[2-(bromometil)-6-metil-fenil]-6-cloro-5-metil-pirimidin-2-il]-*N*-*tercio*-butoxicarbonil-carbamato de *terc*-butilo (3.15 g, 5.3810 mmol) se disolvió en tolueno anhidro (22 ml) a temperatura ambiente y la solución se desgasificó (burbujeo de argón) durante 5 min. Después, se añadió trifenilfosfano (1.6 g, 1.4134 ml, 6.1002 mmol) a la solución y se agitó durante 5 min a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después, la mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 h (el sólido blanco comenzó a precipitarse después de 30 min de calentamiento, lo que indicó la formación de sal de fosfonio) y el material de partida se consumió por completo en este momento. A continuación, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y el sólido blanco formado se filtró a través de un embudo sinterizado, lavando a fondo con tolueno frío (enfriando en un baño de agua con hielo) para eliminar la mayoría de las impurezas orgánicas (exceso de trifenilfosfina, óxido de trifenilfosfina) y el sólido se secó al vacío para dar [2-[2-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il]-3-metil-fenil]metil-trifenil-fosfonio (ion bromuro (1)) (3.8 g, 85 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR(500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 – 7.83 (m, 3H), 7.70 – 7.62 (m, 6H), 7.55 – 7.43 (m, 6H), 7.39 – 7.33 (m, 1H), 7.23 (t,J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (dd,J = 7.9, 2.4 Hz, 1H), 4.99 (t,J = 15.4 Hz, 1H), 4.48 (t,J = 15.7 Hz, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.76

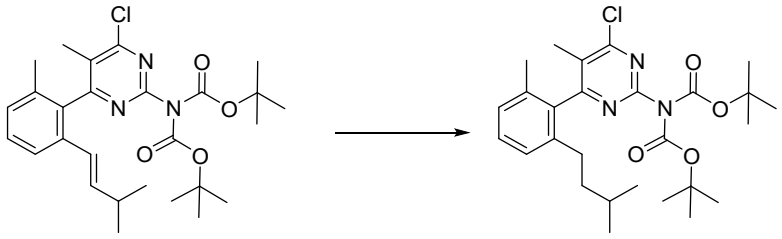
(s, 3H), 1.39 (s, 18H). ESI-MS m/z calc. 708.2758, encontrada 708.7 (M+)+; nulo (M-)+; tiempo de retención: 3.02 minutos; método de LC H.

Etapa 6: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-[(*E*)-3-metilbut-1-enil]fenil]pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo; *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-[(*Z*)-3-metilbut-1-enil]fenil]py de *terc*-butilo



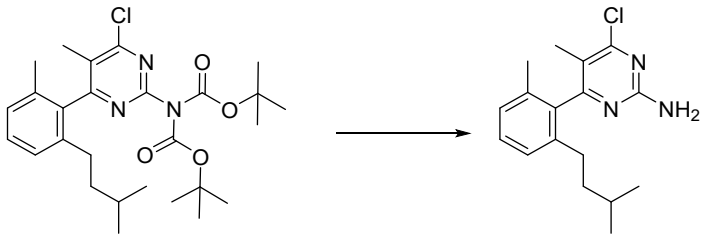
A una solución de [2-[2-[bis(*terc*-butoxicarbonil)amino]-6-cloro-5-metil-pirimidin-4-il]-3-metil-fenil]metil-trifenil-fosfonio (ion bromuro (1)) (5 g, 6.3360 mmol) en DCM (20 ml) se añadió carbonato de potasio (880 mg, 6.3673 mmol) y 18-Crown-6 (335 mg, 1.2674 mmol) a temperatura ambiente y a la solución de color naranja resultante se añadió 2-metilpropanal (922.50 mg, 0.750 ml, 12.794 mmol). La mezcla se calentó en un baño de aceite a 45 ºC durante 3.5 h. La reacción se agitó a TA 72 h. La reacción se concentró al vacío, triturado en TBME (50 ml) a 55 °C durante 30 min enfriado hasta temperatura ambiente y filtrado a través de celite empaquetado, después enjuagado filtro con TBME (2 x 50 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, cargado en [preequilibrado con hexanos-Et_3N (0,5 %)] cartucho de 220 g SiO_2 con benceno y eluido con 0-4 % de EtOAc en hexanos durante un gradiente de 90 minutos; sin Et_3N usado durante la elución) para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-[(E)-3-metilbut-1-enil]fenil]pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo; *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-[(Z)-3-metilbut-1-enil]fenil]py de *terc*-butilo (2.5 g, 75 %) como aceite incoloro (producto principal *mi*-isómero). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.05 (dd, J = 15.6, 7.5 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.44 (s,18H), 0.96 (dd, J = 6.7, 2.3 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 501.23944, encontrada 502.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 8.78 minutos; método de LC D.

Etapa 7: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-[(E)-3-metilbut-1-enil]fenil]pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.5 g, 4.9796 mmol) en EtOAc (200 ml) se añadió Pd-C (475 mg, 10 % p/p, 0.4463 mmol) bajo N_2. La reacción se enfrió hasta 0 ° C y después se burbujeó H_2 gas a través de la reacción y después se colocó bajo un globo de H_2 y se agitó a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 4 horas a 0 °C. La reacción se purgó con N_2. Después, el gas se filtró a través de celite empacado y el filtrado se concentró al vacío para proporcionar *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.48 g, 98 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.31 – 7.27 (m, 1H), 7.14 (dd, J = 19.6, 7.6 Hz, 2H), 2.31 – 2.22 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.43 (s, 18H), 1.31 – 1.22 (m, 2H), 0.98 – 0.93 (m, 1H), 0.81 (dd, J = 6.4, 1.3Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 503.2551, encontrada 504.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 8.82 minutos; método de LC D.

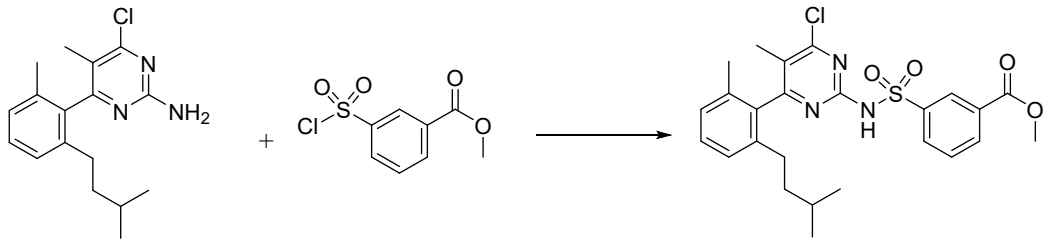
Etapa 8: 4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



Una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.48 g, 4.9200 mmol) en HFIP (40 ml) se dividió por la mitad y se distribuyó uniformemente en 2 microondas viales y cada uno se calentó a 100 ° C en un reactor de microondas durante 1 h. Se combinaron los contenidos de ambos viales y se concentró la reacción al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (Combiflash, cargada en un cartucho de SiO_2 de 80 g con benceno y eluido con EtOAc al 0-5 % en hexanos durante un gradiente de 45 minutos) para proporcionar 4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (1.0659 g, 70 %) (rendimiento en 2 etapas) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-d) δ 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 5.13 – 5.01 (m, 2H), 2.34 (ddd, J = 13.6, 10.6, 5.6 Hz, 1H), 2.22 (ddd, J = 13.6, 10.9, 5.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (d, J =

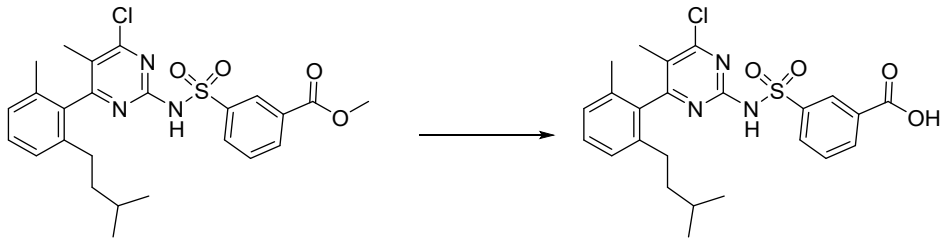
0.5 Hz,3H), 1.48 – 1.35 (m, 2H), 1.33 – 1.24 (m, 1H), 0.84 – 0.73 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 303.15024, encontrada 304.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.99 minutos; método de LC H.

Etapa 9: 3-[[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



A una solución de 4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (768 mg, 2.4671 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (1.451 g, 6.1835 mmol) en THF anhidro (41 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota LiHMDS en THF (7.6 ml de 1.3 M, 9.8800 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h. La reacción se inactivó aún en frío con una solución acuosa de HCl 2 N (23 ml) y EtOAc (20 ml). La mezcla se dejó calentar hasta 0 °C y se agitó durante 10 minutos antes de dejar que se calentara hasta temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir 3-[[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.067 g, 85 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 501.1489, encontrada 502.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.99 minutos; método de LC E.

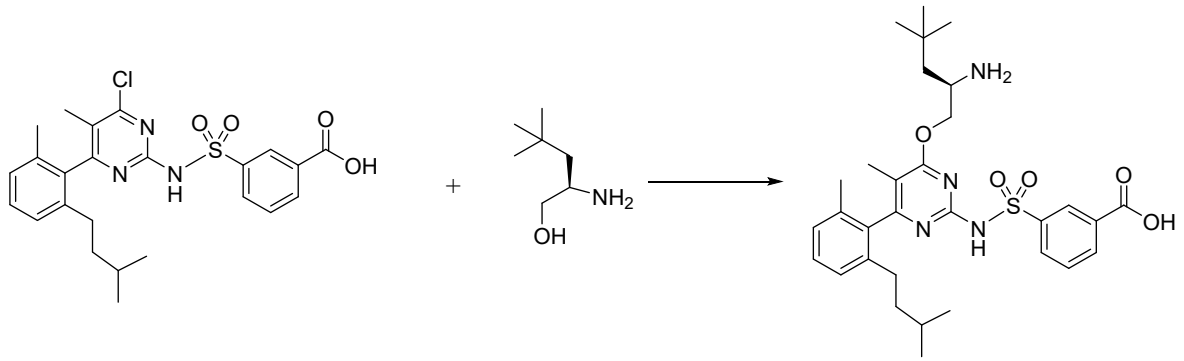
Etapa 10: ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.067 g, 2.0829 mmol) en THF (20 ml) se añadió NaOH (17 ml de 1 M, 17.000 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Una vez completada, se añadió HCl 2 M (12 ml) para acidificar la solución. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml), las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio

anhidro y se concentraron a presión reducida para producir 3-[[4-cloro-6-(2- ácido isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.051 g, 99 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.35 (s, 1H), 12.20 (s, 1H), 8.43 - 8.36 (m, 1H), 8.19 - 8.01 (m, 2H), 7.68 - 7.56 (m, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 1H), 7.16 - 7.03 (m, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.20 - 1.13 (m, 1H), 1.11 - 1.03 (m, 1H), 1.01 - 0.94 (m, 1H), 0.60 - 0.42 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 487.13324, encontrada 488.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.9 minutos; método de LC H.

Etapa 11: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoilo] benzoico

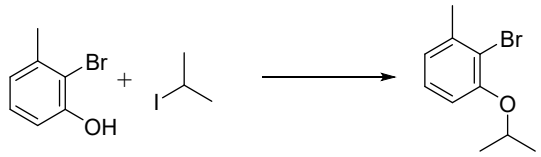


A una suspensión previamente sonicada y agitada vigorosamente de ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (511 mg, 1.0367 mmol) y (2R)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (527 mg, 3.1430 mmol) en THF anhidro (10 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió *terc*-butóxido de sodio (945 mg, 9.8332 mmol) en porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó lentamente con HCl acuoso 2 M (9 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Se añadió acetato de etilo (10 ml) y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 10 minutos. Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron para producir el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (547 mg, 77 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.51 - 8.39 (m, 1H), 8.18 - 7.99 (m, 2H), 7.72 - 7.54 (m, 1H), 7.38 - 7.24 (m, 1H), 7.21 - 7.01 (m, 2H), 4.46 - 4.30 (m, 1H), 4.19 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.93 (m, 1H), 3.67 - 3.50 (m, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 2.13 - 2.00 (m, 1H), 1.99 - 1.84 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 3H), 1.64 - 1.45 (m, 2H), 1.37 - 1.03 (m, 2H), 0.93 (s, 4H),

0.90 (s, 5H), 0.69 - 0.49 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 582.2876, encontrada 583.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos; método de LC H.

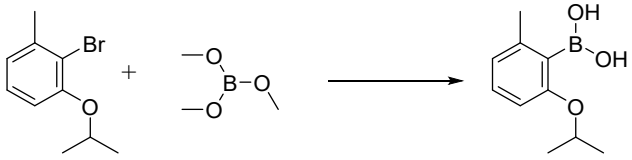
Ejemplo 36: Preparación del ácido 3-[[4-[(*2R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 2-bromo-1-isopropoxi-3-metil-benceno



A una solución de 2-bromo-3-metil-fenol (85.1 g, 455.00 mmol) en DMF anhidro (700 ml) se añadió carbonato de potasio (125.6 g, 908.79 mmol) y 2-yodopropano (155 g, 911.81 mmol). Después, la mezcla se calentó a 100 °C y se agitó durante 18 horas. Después, la mezcla se dejó enfriar hasta ta y después se inactivó con agua (250 ml) y EtOAc (250 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (carga SiO_2) (que eluye con EtOAc al 0-20 % en hexanos) para producir 2-bromo-1-isopropoxi-3-metilbenceno (85.1 g, 78 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.12 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.76 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.54 (h, *J* = 6.0, Hz, 1H), 2.42 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

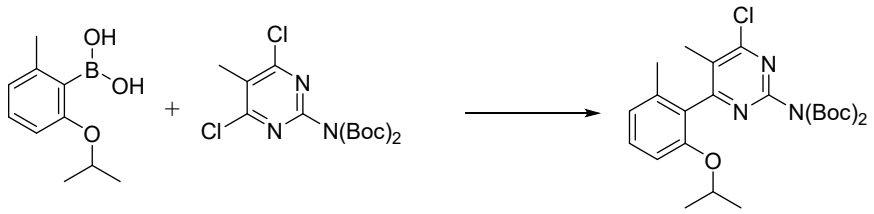
Etapa 2: ácido (2-isopropoxi-6-metil-fenil)borónico



A una solución de 2-bromo-1-isopropoxi-3-metil-benceno (21 g, 91.657 mmol) en THF anhidro (850 ml) se añadió *t*-BuLi en pentano (120 ml de 1.6 M, 192.00 mmol) a -78 °C. La solución se agitó a esta temperatura durante 60 minutos antes de añadir gota a gota borato de trimetilo (39.144 g, 42 ml, 376.70 mmol) a la misma temperatura. La solución se agitó a -78 °C durante 120 minutos. Después la solución se dejó calentar a ta antes de agregar HCl 1 M (300 ml) y se agitó durante la noche. Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel

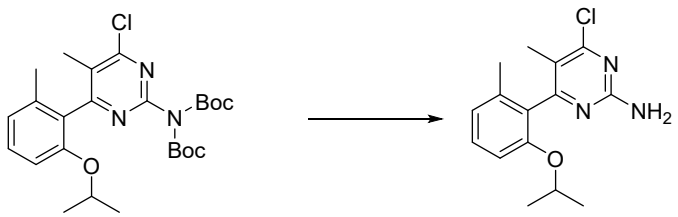
de sílice (carga SiO_2) (que eluye con éter dietílico al 0-50 % en hexanos) para producir ácido (2-isopropoxi-6-metil-fenil)borónico (13.9 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (s, 2H), 7.08 (t, J = 7.8, 7.8 Hz, 1H), 6.82 - 6.54 (m, 2H), 4.46 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.22 (d, J = 6.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 194.11142, tiempo de retención: 1.69 minutos; método de LC H.

Etapa 3: *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Una solución de ácido (2-isopropoxi-6-metil-fenil)borónico (16.1 g, 78.826 mmol), N-*terc*-butoxicarbonil-N-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (38.5 g, 94.659 mmol) y Cs2CO3 (51.5 g, 158.06 mmol) en una mezcla de solventes de dimetoxietano (440 ml) y se desgasificó agua (150 ml) con nitrógeno durante 20 minutos. Se añadió Pd(dppf)Cl_2 (5.8 g, 7.9267 mmol) y la mezcla se purgó con nitrógeno durante otros 20 minutos antes de sellarse y calentarse a 80 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con agua (250 ml) y EtOAc (250 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después el crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (carga SiO_2) (elución 0-20 % de EtOAc en hexanos) para producir N-*terc*-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (19 g, 47 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 491.2187, encontrada 492.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.32 minutos; método de LC E.

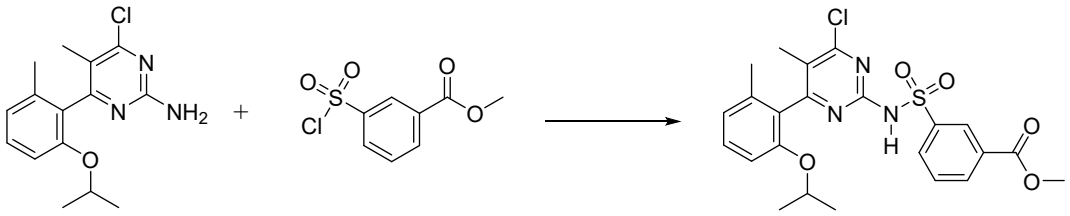
Etapa 4: 4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



A un RBF cargado con N-*terc*-butoxicarbonil-N-[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (11.8 g, 19.187 mmol) se añadió HCl en dioxano (65 ml de

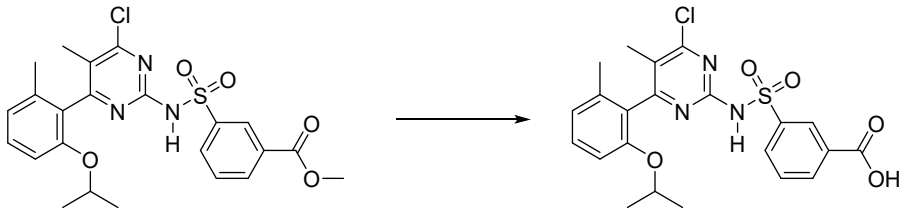
4 M, 260.00 mmol). La solución se agitó durante el fin de semana. La solución se concentró a presión reducida para producir un sólido que después se trituró con hexanos (70 ml) durante 1 hora. Después el sólido se filtró y neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (70 ml). Después la mezcla se repartió con EtOAc (70 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Después las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (5.9 g, 102 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.28 - 7.18 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 7.6, 0.9, 0.9 Hz, 1H), 6.78 (s, 2H), 4.50 (p, J = 6.0 Hz, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 291.11383, encontrada 292.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos; método de LC H.

Etapa 5: 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



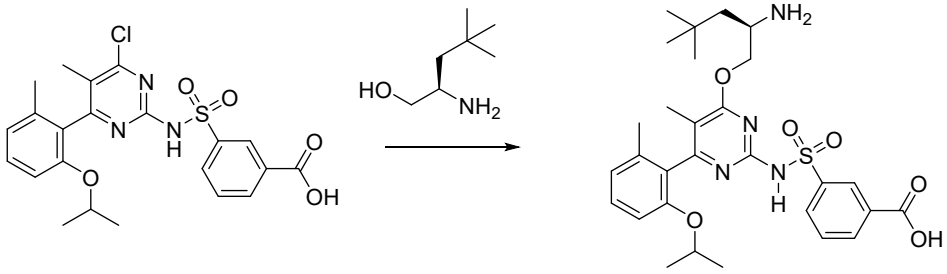
A una solución de 4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (2.28 g, 7.4235 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (5.2 g, 22.160 mmol) en THF (45.600 ml) se añadió gota a gota LiHMDS en THF (32 ml de 1 M, 32.000 mmol) durante veinte minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por ISCO Companion (SiO2, 120 g, cargado en EtOAc, eluido con acetato de etilo al 10 % en hexanos). Las fracciones del producto deseado se combinaron y concentraron al vacío para dar 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (3.5 g, 91 %) como un sólido pegajoso amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 489.11252, encontrada 490.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.18 minutos; método de LC D.

Etapa 6: ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (3.5 g, 6.7861 mmol) en THF (35 ml) se añadió NaOH (30 ml de 1 M, 30.000 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (25 ml) y se extrajo con acetato de etilo (50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH=1 mediante el uso de ácido clorhídrico 1 N y después se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.2 g, 94 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 475.09686, encontrada 476.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.43 minutos; método de LC D.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoilo] benzoico

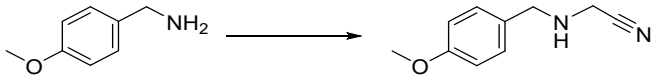


Una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.2 g, 6.3873 mmol), ácido 3-[[4-cloro-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.2 g, 6.3873 mmol), (*2R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (2.0 g, 15.242 mmol) (*2R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (2.0 g, 15.242 mmol) y *t*-butóxido de sodio (3.5 g, 36.419 mmol) en THF (64.000 ml) se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (40 ml) y se extrajo con DCM (6 x 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar el ácido 3-[[4-[(*2R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopropoxi-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (3.6 g, 83 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.85 (s, 1H), 8.44 – 8.41 (m, 1H), 8.15 (s, 3H), 8.11 – 8.06 (m, 2H), 7.69 – 7.64 (m, 1H), 7.34 – 7.25 (m, 1H), 6.98 – 6.92 (m, 1H), 6.90 – 6.84 (m, 1H), 4.58 –

4.45 (m, 1H), 4.29 – 4.18 (m, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 1H), 3.61 – 3.53 (m, 1H), 1.99 – 1.88 (m, 5H), 1.69 (s, 3H), 1.12 – 1.06 (m, 6H), 0.92 (s, 4H), 0.89 (s, 5H). ESI-MS *m/z* calc. 570.2512, encontrada 571.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos; método de LC H.

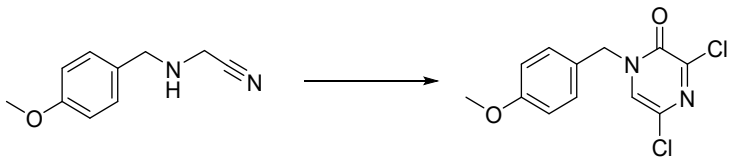
Ejemplo 37: Preparación de 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído

Etapa 1: 2-[(4-Metoxifenil)metilamino]acetonitrilo



A una solución de (4-metoxifenil)metanamina (1.0500 g, 1 ml, 7.6542 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C, se añadió trietilamina (871.20 mg, 1.2 ml, 8.6095 mmol). Se añadió lentamente bromoacetonitrilo (1.0320 g, 0.6 ml, 8.6037 mmol) y se agitó durante 10 minutos. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. Después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró al vacío, se diluyó con acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice en acetato de etilo al 60 % en hexanos para proporcionar un aceite transparente. A una suspensión de aceite transparente en éter dietílico, se añadió HCl/dioxano (2.7 ml de 4 M, 10,800 mmol) y la mezcla resultante se filtró y la torta del filtro se lavó con éter dietílico para producir 2-[(4-metoxifenil)metilamino]acetonitrilo (sal de clorhidrato) (1.45 g, 88 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO) δ 10.51 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 6.97 (d, *J* = 6.5 Hz, 2H), 4.24 (s,2H), 4.12 (s, 2H), 3.76 (s, 3H); ESI-MS *m/z* calc. 176.09496, encontrada 177.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos; método de LC E.

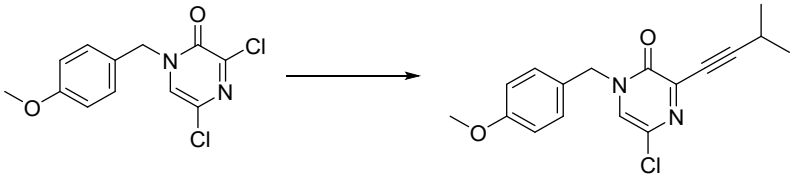
Etapa 2: 3,5-Dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



A una solución de 2-[(4-metoxifenil)metilamino]acetonitrilo (sal de clorhidrato) (1.45 g, 6.8179 mmol) en clorobenceno (12 ml) a temperatura ambiente, se añadió cloruro de oxalilo (2.6190 g, 1.8 ml, 20.634 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadió trietilamina (sal de clorhidrato) (4.6 g, 6.3361 ml, 33.418 mmol) y la reacción se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se

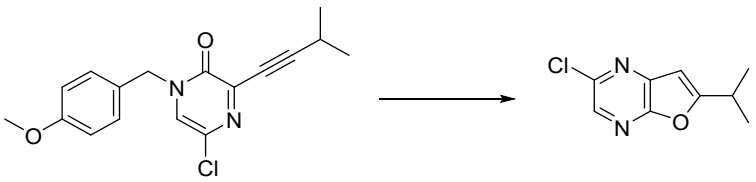
purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 70 % en hexanos para dar 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (1.28 g, 63 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.12 (s, 1H), 7.21 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 4.92 (s, 2H), 3.63 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 284.01193, encontrada 285.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.69 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona



A un vial para microondas se añadió 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (1.08 g, 3.7878 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (28 mg, 0.0399 mmol), CuI (22 mg, 0.1155 mmol) en DMF (6 ml) y Et_3N (6 ml), isopropilacetileno (396.00 mg, 0.6 ml, 5.8135 mmol) y se selló. El vial para microondas se irradió a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (50 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona (1.02 g, 83 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ 7.28 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.10 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.89 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 316.09787, encontrada 317.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.12 minutos; método de LC E.

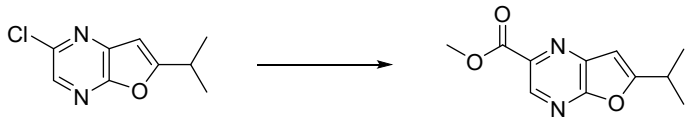
Etapa 4: 2-Cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona (970 mg, 3.0620 mmol) en DCM (20 ml), se añadió trifluorometanosulfonato (20 mg, 0.0778 mmol) y TFA (2.9600 g, 2 ml, 25.960 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 30 % en hexanos para proporcionar 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (510 mg, 84 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz,$CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.17 (dt, *J*

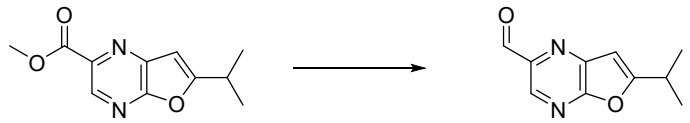
= 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 196.04034, encontrada 197.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.14 minutos; método de LC E.

Etapa 5: 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (260 mg, 1.3223 mmol) y $Pd(dppf)_2Cl_2CH_2Cl_2$ (105 mg, 0.1286 mmol) y Et_3N (580.80 mg, 0.8 ml, 5.7397 mmol) en MeOH (15 ml) en una bomba de acero equipada con un agitador mecánico se purgó con carbono tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a ta por encima de 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (236 mg, 80 %) como un sólido amarillo pálido; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 6.72 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.20 (dq, *J* = 13.7, 6.8Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H); ESI-MS *m/z* calc. 220.0848, encontrada 221.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.54 minutos; método de LC E.

Etapa 6: 6-Isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído

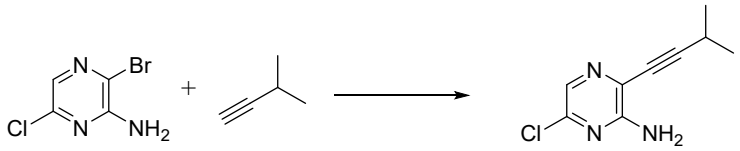


A una solución agitada de 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (400 mg, 1.8163 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DIBAL en DCM (3.2 ml de 1 M, 3.2000 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, se inactivó con MeOH (1 ml)/agua (1 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (10 ml) y se filtró la reacción. La torta se lavó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (sílice, 12 g, cargada con DCM, eluida con acetato de etilo al 70 % en hexanos). Las fracciones de producto deseadas se combinaron y se concentraron al vacío para dar 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (254 mg, 73 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 10.11 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.11 (s 1H), 3.22 (dt, *J* = 13.7, 6.9 Hz,

1H), 1.35 (d, J = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 190.07423, encontrada 191.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos; método de LC E.

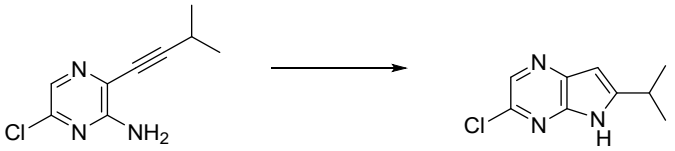
Ejemplo 38: Preparación de 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído

Etapa 1: 6-Cloro-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-amina



A una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (5 g, 23.987 mmol) en trietilamina (50 ml) se añadió 3-metilbut-1-ino (2.6640 g, 4 ml, 39.109 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos y después se añadió cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (1.7 g, 2.4220 mmol) seguido de CuI (460 mg, 2.4153 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla se diluyó por EtOAc (100 ml), se filtró en una almohadilla de Celite y se enjuagó la almohadilla con EtOAc (100 ml). A continuación se añadió agua (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (1 x 20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 120 g, mediante elución con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en heptanos para dar después de la evaporación 6-cloro-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-amina (4.5 g, 96 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (s, 1H), 5.14 (br. s, 2H), 2.88 (spt, J = 6.9 Hz, 1H), 1.32 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 195.05632, encontrada 196.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos; método de LC I.

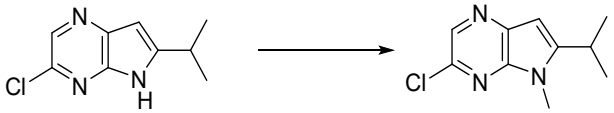
Etapa 2: 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-amina (4.5 g, 22.977 mmol) en *terc*-butanol (50 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (11.5 g, 102.48 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas y después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla cruda se evaporó al vacío hasta la sequedad. A continuación se añadió agua (100 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La suspensión se filtró después, el sólido se lavó con agua (100 ml) y después el sólido se coevaporó con MeCN (2 x 50 ml) para dar 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (4.45 g, 99 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.22 (br. s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 3.10 (spt, J = 6.8 Hz, 1H), 1.32 (d, J =

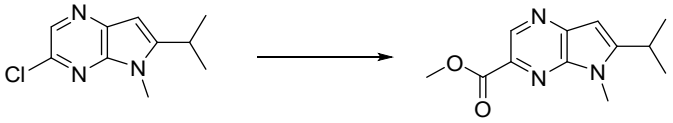
7.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 195.05632, encontrada 196.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 3-Cloro-6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (4.4 g, 22.467 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C se añadió NaH (en dispersión mineral) (2.5 g, 60 % p/p, 62.506 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se añadió sulfato de dimetilo (5.9850 g, 4.5 ml, 47.450 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. A continuación, la mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió agua (100 ml). Se añadió EtOAc (250 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice (120 g Gold), mediante elución con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en heptano para dar después de la evaporación 3-cloro-6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (4 g, 85 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.15 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 209.07198, encontrada 210.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.81 minutos; método de LC I.

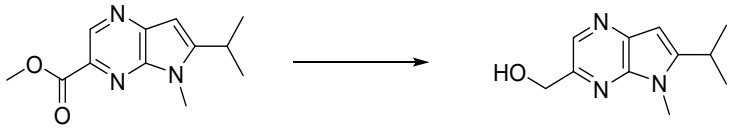
Etapa 4: 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



A una solución de 3-cloro-6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (4 g, 19.058 mmol) en MeOH (20 ml) se añadió trietilamina (3.9930 g, 5.5 ml, 39.460 mmol). El nitrógeno se burbujeó en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), complejo con diclorometano (775 mg, 0.9490 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a una presión de monóxido de carbono de 50 psi durante 18 horas. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró en una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. Después, se añadió agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de 120 g, que

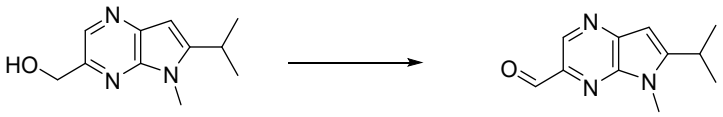
eluyó con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en heptano para dar después de la evaporación 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (4.11 g, 92 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.21 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 233.11642, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos; método de LC I.

Etapa 5: (6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol



A una solución de LAH (200 mg, 5.2695 mmol) en THF seco (10 ml) a 0 °C se añadió 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (1 g, 4.2827 mmol) en THF seco (10 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se añadió agua (0.2 ml) seguido de una solución acuosa de NaOH (15 %, 0.2 ml) y después de agua (0.6 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió sulfato de magnesio (500 mg). La mezcla se filtró a través de Celite y la torta de filtración se lavó con EtOAc (50 ml). El filtrado se concentró después al vacío para dar (6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (750 mg, 81 %) como un sólido amarillo.

Etapa 6: 6-Isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído



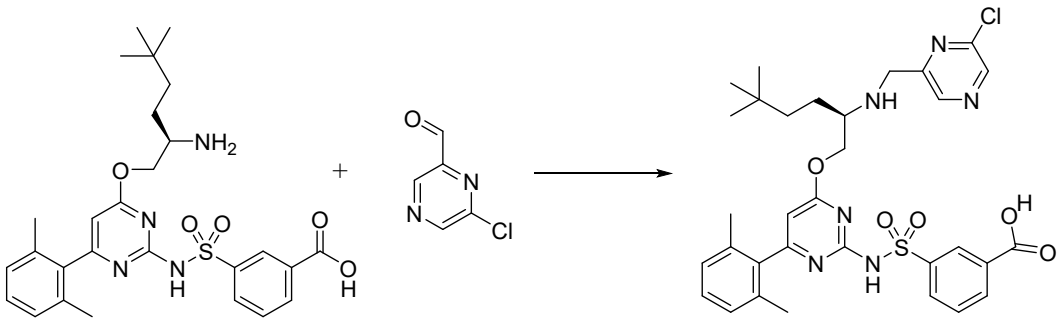
A una solución a 0 °C de (6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (2.5 g, 10.548 mmol) en DCM (75 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (7.3 g, 17.211 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadieron soluciones saturadas acuosas de NaOH 1N (20 ml) y agua (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos. A continuación, la mezcla se filtró en una almohadilla de sílice y la almohadilla se enjuagó con DCM (250 ml). Se añadió agua (250 ml) a la mezcla, y la parte acuosa se extrajo con DCM (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice de 40 g, mediante elución con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptano para dar después de la evaporación 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (2 g, 85 %) como un sólido de color naranja oscuro. ^{1}H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.24 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 203.10587, encontrada 204.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.44 minutos; método de LC J.

V. Síntesis ilustrativa de compuestos

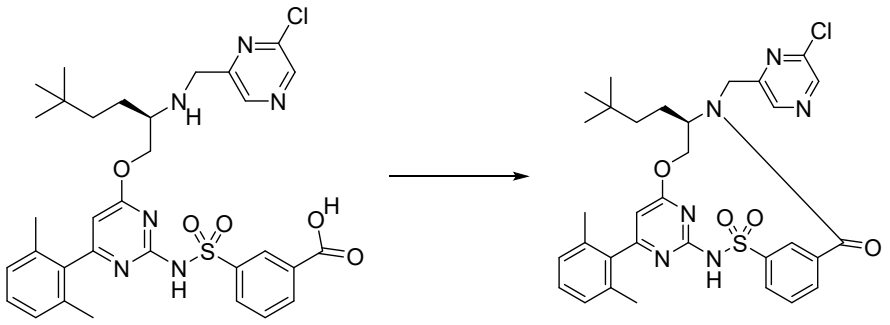
Ejemplo 39: Preparación del Compuesto II-2

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-cloropirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



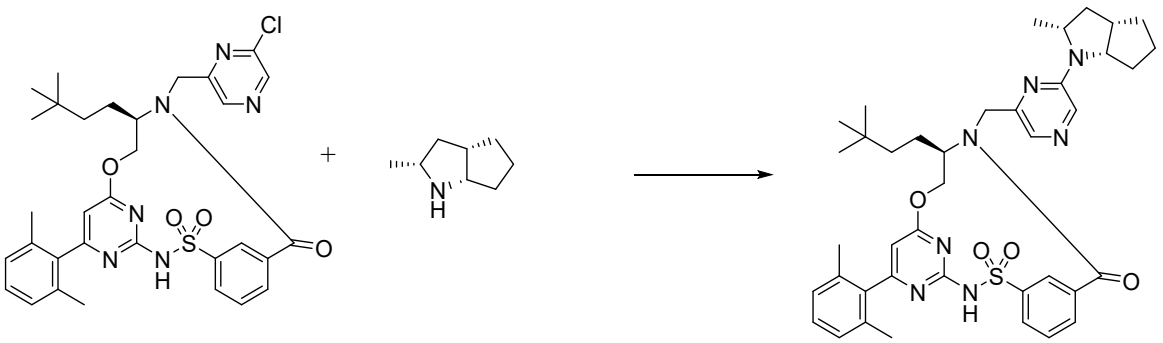
Se cargó un RBF de 100 ml con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2 g, 3.552 mmol), 6-cloropirazina-2-carbaldehído (571 mg, 4.006 mmol), DCM anhidro (15 ml) y ácido acético (330 µL, 5,803 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (1.5 ml, 8.612 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (4 g, 18.87 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C. Después de 1 hora, se añadió DCM (5 ml) adicional para mejorar la agitación. A las 3 horas de tiempo de reacción, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio adicional (1 g, 4.718 mmol). Después de un tiempo de reacción total de 4 horas, la mezcla de reacción se inactivó en HCl 2 M y se extrajo 4 veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-cloropirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.389 g, 62 %) ESI-MS *m/z* calc. 652.22345, encontrada 653.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos como un sólido blanco, usado en la siguiente etapa sin más purificación. Método de LC B.

Etapa 2: (11*R*)-12-[(6-cloropirazin-2-il)metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-cloropirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.39 g, 2.772 mmol) se combinó con CDMT (780 mg, 4.443 mmol) en DMF anhidro (185 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento y se añadió gota a gota *N*-metilmorfolina (1.8 ml, 16.37 mmol) durante 2 minutos mediante una jeringa. Se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta temperatura ambiente mientras el baño de enfriamiento se derretía durante un total de 18 horas de agitación. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (temperatura del baño 50 °C) hasta un volumen inferior a 10 ml. La mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 veces adicionales con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y después con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. Después de concentrar, el material crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice mediante elución con un gradiente de 0-10 % de DCM en metanol. Las fracciones solapadas se purificaron una segunda vez sobre gel de sílice bajo el mismo gradiente. Las fracciones de producto resultantes se combinaron para dar (11*R*)-12-[(6-cloropirazin-2-il)metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (844.3 mg, 48 %) ESI-MS *m/z* calc. 634.2129, encontrada 635.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.78 minutos. Método de LC B.

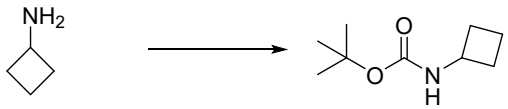
Etapa 3: (11*R*)-12-[[6-[(2*R*,3a*S*,6a*S*)-2-metil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2*H*-ciclopenta[*b*]pirrol-1-il]pirazina-2-il]metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto II-2)



Se cargó un vial de 4 ml con (11*R*)-12-[(6-cloropirazin-2-il)metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (21.8 mg, 0.03432 mmol), (2*R*,3a*S*,6a*S*)-2-metil-1,2,3,3a,4,5,6,6a-octahidrociclopenta[b]pirrol (sal de clorhidrato) (27.4 mg, 0.1383 mmol), carbonato de potasio (61.0 mg, 0.4414 mmol), DMSO (0.3 ml) y dioxano (0.1 ml). El vial se purgó con nitrógeno, se tapó y se agitó a 120 °C durante 12 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la reacción se diluyó con DMSO (0.5 ml) y MeOH (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar (11*R*)-12-[[6-[(2*R*,3a*S*,6a*S*)-2-metil-3,3a,4,5,6,6a-hexahidro-2H-ciclopenta[b]pirrol-1-il]pirazin-2-il]metil]-11-(3,3-dimetilbutilo)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (9.3 mg, 37 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.88 - 7.84 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.44 - 5.39 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.33 - 4.24 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 2H), 1.68 - 1.60 (m, 5H), 1.44 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 2H), 0.81 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 723.3567, encontrada 724.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 40: Preparación del Compuesto II-7

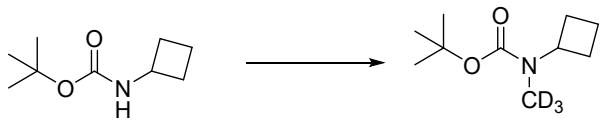
Etapa 1: *N*-ciclobutilcarbamato de *terc*-butilo



Se añadió *terc*-butoxicarbonilo carbonato de *terc*-butilo (3.38 g, 15.49 mmol) a una suspensión de ciclobutanamina (1 g, 14.06 mmol) en diclorometano (10.00 ml). Se añadió trietilamina (2.35 ml, 16.86 mmol) seguido de *N,N*-dimetilpiridin-4-amina (200 mg, 1.637 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 72 horas. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se

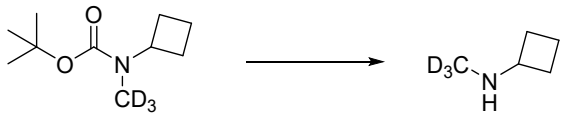
lavó con HCl acuoso 1 M y salmuera. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-ciclobutilcarbamato de *terc*-butilo (2.1792 g, 91 %).

Etapa 2: *N*-ciclobutil-*N*-(trideuteriometil)carbamato de *terc*-butilo



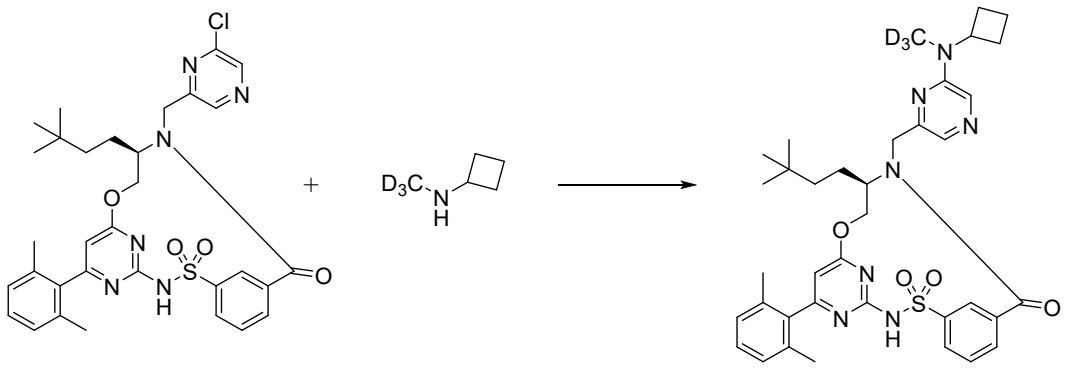
Una solución de *N*-ciclobutilcarbamato de *terc*-butilo (200 mg, 1.168 mmol) en THF (2 ml) se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de hidruro de sodio (70 mg, 1.750 mmol) (dispersión al 60 % en peso en aceite mineral). La mezcla se agitó durante 15 minutos y se añadió trideuterio(yodo)metano (338 mg, 2.332 mmol). Se continuó agitando a 0 °C durante 30 minutos y después se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente. Después de dos horas de agitación, se añadió trideuterio(yodo)metano (845 mg, 5.829 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche. A la mezcla de reacción de color blanco lechoso que se formó, se añadió EtOAc (50 ml). Se lavó con HCl acuoso (1 M, 1x 50 ml) y salmuera (1x 50 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-ciclobutilo-*N*-(trideuteriometil)carbamato de *terc*-butilo (212 mg, 96 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 188.16042, encontrada 189.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.24 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: *N*-(trideuteriometil)ciclobutanamina



Se añadió una solución de HCl en dioxano (3.8 ml de 4 M, 15.20 mmol) a *N*-ciclobutilo-*N*-(trideuteriometil)carbamato de *terc*-butilo (212 mg, 1.126 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Los volátiles se eliminaron a presión reducida para proporcionar *N*-(trideuteriometil)ciclobutanamina (sal de clorhidrato) (177 mg, 126 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.62 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 2.53 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.29 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.75 (m, 1H).

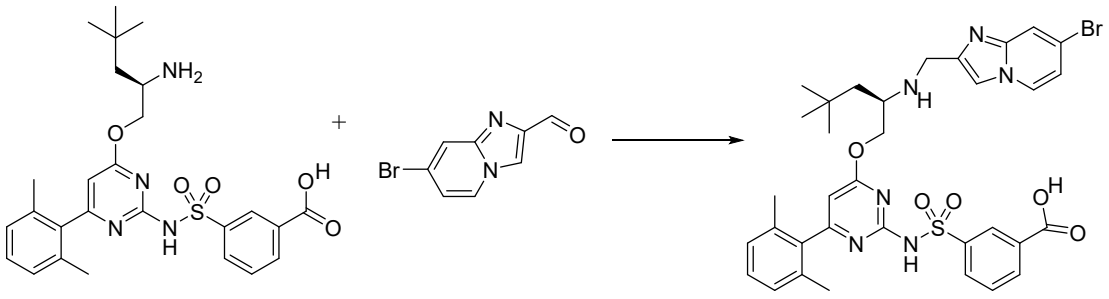
Etapa 4: (11*R*)-12-[[6-[ciclobutil(trideuteriometil)amino]pirazin-2-il]metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto II-7)



En un vial de 4 ml, (11*R*)-12-[(6-cloropirazin-2-il)metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (35 mg, 0.05510 mmol) y *N*-(trideuteriometil)ciclobutanamina (sal de clorhidrato) (14 mg, 0.1123 mmol) se combinaron en DMSO (0.25 ml). Se añadió carbonato de potasio finamente molido (23 mg, 0.1664 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 días. Después de la filtración, la purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) dio (11*R*)-12-[[6-[ciclobutil(trideuteriometil)amino]pirazin-2-il]metil]-11-(3,3-dimetilbutil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (19.7 mg, 50 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 1H), 4.07 - 3.94 (m, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.78 - 1.70 (m, 2H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.16 (td, *J* = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 0.82 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 686.3442, encontrada 687.5 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos. Método de LC A.

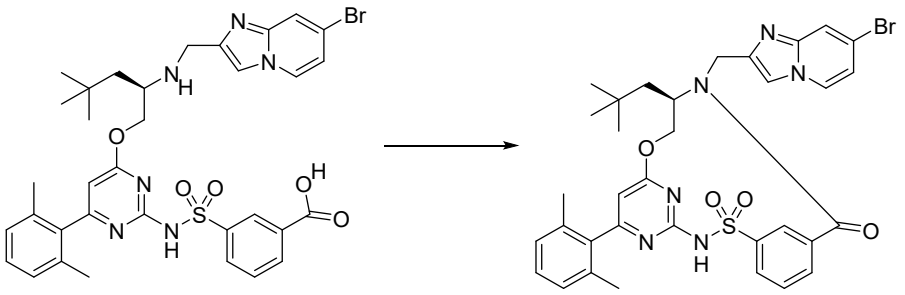
Ejemplo 41: Preparación del Compuesto III-1

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (350 mg, 0.6374 mmol) y 7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído (145 mg, 0.6443 mmol) en diclorometano anhidro (2.5 ml) se añadió ácido acético glacial (80 µL, 1.407 mmol) y DIPEA (350 µL, 2.009 mmol), en ese orden, a0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2-3 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (470 mg, 2.218 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoilo]benzoico (sal de clorhidrato) (363 mg, 75 %) como un sólido rosado. ESI-MS *m/z* calc. 720.173, encontrada 723.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.54 minutos. Método de LC B.

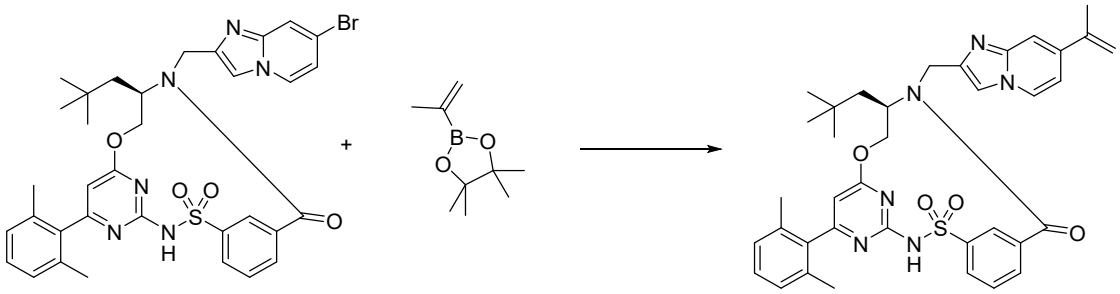
Etapa 2: (11*R*)-12-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoilo]benzoico (sal de clorhidrato) (363 mg, 0.4788 mmol) en DMF anhidro (17 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (120 mg, 0.6835 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (300 µl, 2.729 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y al residuo se añadió agua (20 ml) y se agitó durante 5 min. El sólido amarillo claro se filtró, se lavó con agua (2 x 10 ml) y se secó al vacío para dar (11*R*)-12-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-

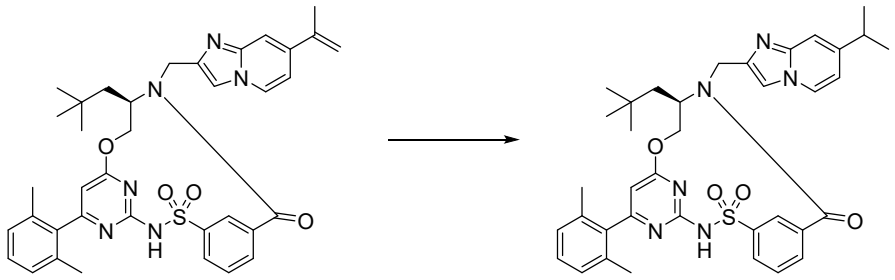
hexaen-13-ona (303 mg, 90 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 702.1624, encontrada 705.0 $(M+3)^+$; tiempo de retención: 1.4 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(7-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



En un vial de 4 ml, a una solución agitada de (11*R*)-12-[(7-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (50 mg, 0.07106 mmol) en dioxano (0.7 ml) se añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30 mg, 0.1785 mmol), carbonato de potasio (60 mg, 0.4341 mmol) y agua (0.10 ml). El tubo se selló, se burbujeó con nitrógeno durante 5 min, después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (5 mg, 0.006833 mmol), seguido de la adición de agua (0.10 ml). El vial se purgó con nitrógeno durante otros 2 min, después se tapó con nitrógeno y se agitó a 80 ºC durante 14 h (durante la noche). La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. Después se añadió agua (0.2 ml), ácido acético (0.2 ml) y DMSO (0.5 ml) en ese orden. La purificación por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(7-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de clorhidrato) (22 mg, 44 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 664.2832, encontrada 665.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos. Método de LC A.

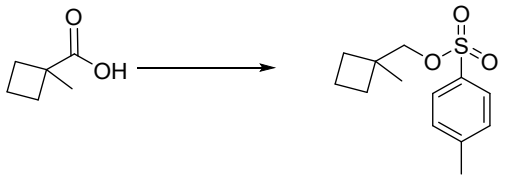
Etapa 4: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(7-isopropilimidazo [1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-1)



Una solución agitada de (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(7-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de clorhidrato) (22 mg, 0.03137 mmol) en metanol (3 ml), se añadió paladio (10 mg al 10 % p/p, 0.009397 mmol) y se burbujeó con nitrógeno durante 5 min. Después, la reacción se agitó bajo hidrógeno (globo) durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 5 min y se filtró en una almohadilla de celite. El filtrado se concentró y purificó por HPLC de fase inversa mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM para proporcionar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(7-isopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo -9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (18 mg, 83 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.13 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.11 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.99 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.67 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.60 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 666.2988, encontrada 667.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 42: Preparación del Compuesto I-13

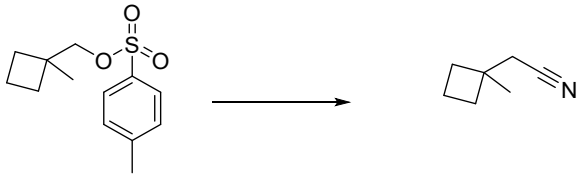
Etapa 1: 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo



A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (11.5 g, 303.00 mmol) en éter (500 ml), se añadió lentamente ácido 1-metilciclobutanocarboxílico (25.000 g, 25 ml, 219.03 mmol) a 0 °C. Después la mezcla se calentó a 35 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta ta y se añadieron sucesivamente y lentamente agua (12 ml), NaOH al 15 % (12 ml) y agua (36 ml). La mezcla

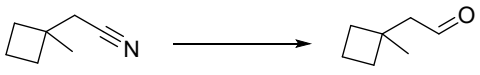
resultante se filtró y el precipitado se lavó con éter. El filtrado se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para proporcionar (1-metilciclobutil) metanol como un líquido incoloro. A una solución de (1-metilciclobutil)metanol en DCM (500 ml), se le añadieron trietilamina (217,80 g, 300 ml, 2.1524 mol) y DMAP (3 g, 24.556 mmol) a 0 °C. Se añadió cloruro de tosilo (95 g, 498.30 mmol) en varios lotes. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta ta y se agitó durante 2 días. Se añadieron trietilamina (108.90 g, 150 ml, 1.0762 mol) y cloruro de tosilo (45 g, 236.04 mmol) y la reacción se agitó durante 2 días. La reacción se trató con HCl 1 N (ac.) (500 ml) y se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato de sodio saturado (300 ml) y salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 20 % en hexano para proporcionar 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo (16.5 g, 28 %) como un líquido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo) δ 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 2.47(s, 3H), 1.90 – 1.84 (m, *J* = 7.3, 6.1, 3.8 Hz, 3H), 1.84 – 1.74 (m, 1H), 1.73 – 1.58 (m, 2H), 1.11 (s, 3H).

Etapa 2: 2-(1-Metilciclobutil)acetonitrilo



A una solución de 4-metilbencenosulfonato de (1-metilciclobutil)metilo (16.9 g, 66.445 mmol) en DMF (70 ml) se añadió KCN (13 g, 199.64 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 16 h. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con agua (100 ml) y después se extrajo con éter (5x100 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 2-(1-metilciclobutil)acetonitrilo (5.1 g, 63 %) como un líquido amarillo pálido. El producto crudo en éter se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 2.62 (s, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 4H), 1.78 – 1.63 (m, 2H), 1.19 (s, 3H).

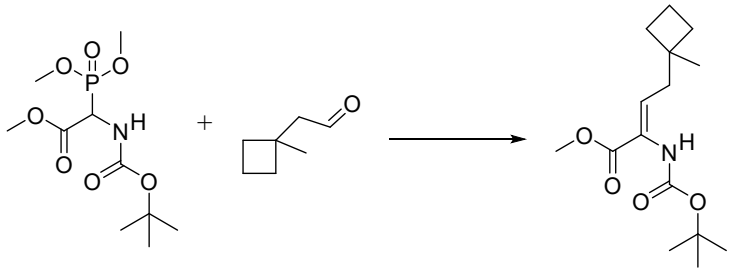
Etapa 3: 2-(1-Metilciclobutil)acetaldehído



A una solución agitada de 2-(1-metilciclobutil)acetonitrilo (4.5 g, 40,808 mmol) en DCM (60 ml) se añadió DIBAL en DCM (70 ml de 1 M, 70.000 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla

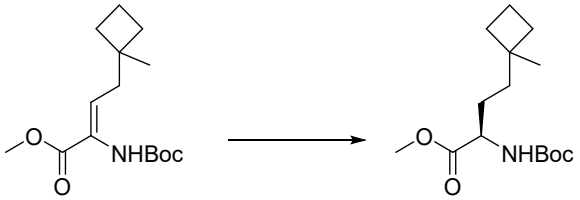
de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con AcOH al 20 % (50 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se añadió cloruro de amonio saturado (50 ml) y la reacción se agitó durante 10 minutos. La capa orgánica se separó, se lavó con una solución de bicarbonato de sodio (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró a través de una capa de sílice, se lavó con éter y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en pentano para proporcionar 2-(1-metilciclobutil)acetaldehído (1.6 g, 24 %) como un líquido transparente. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 2.24 (s, 2H), 2.00 – 1.78 (m, 4H), 1.77 – 1.70 (m, 2H), 1.16 (s, 3H)

Etapa 4: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)but-2-enoato de metilo



A una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (9.6 g, 31.328 mmol) y 2-(1-metilciclobutil)acetaldehído (8.7 g, 25.595 mmol) en THF (105 ml) a -78 °C 1,1,3,3-tetrametilguanidina (8.2620 g, 9 ml, 71.733 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se calentó lentamente a 0 ºC durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio (150 ml) lentamente a 0 °C, se diluyó con agua (150 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de 0-30 % de EtOAc en hexanos para proporcionar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)but-2-enoato de metilo (4.72 g, 65 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 283.17834, encontrada 284.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.36 minutos; método de LC E.

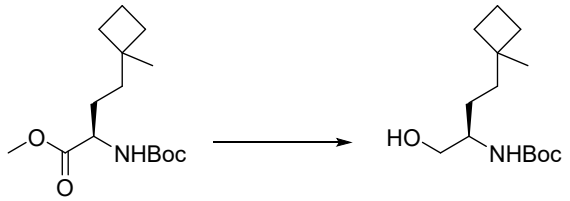
Etapa 5: (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)butanoato de metilo



Una solución de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)but-2-enoato de metilo (3.65 g, 12.881 mmol) en EtOH (37.5 ml) y dioxano (12.5 ml) se purgó con argón durante 10 minutos. Se

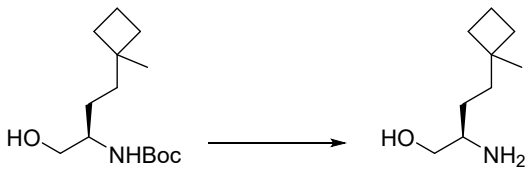
añadió 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) trifluorometanosulfonato [CAS# 136705-77-6] (175.8 mg, 0.2433 mmol). a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 3.5 bar ya temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró a través de gel de sílice y se enjuagó con EtOAc (40 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó directamente mediante cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de 0 - 40 % de acetato de etilo en hexanos para producir (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)butanoato de metilo (3.609 g, 98 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 285.194, encontrada 286.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.56 minutos; método de LC E.

Etapa 6: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclobutil)propil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-4-(1-metilciclobutil)butanoato de metilo (3.6 g, 12.615 mmol) en THF (80 ml) a 0 °C se añadió gota a gota $LiBH_4$ en THF (31.9 ml de 2 M, 63,800 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC, después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (150 ml) y se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de gas. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml), se lavó con salmuera (200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de 0-60 % de EtOAc en hexanos para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclobutil)propil]carbamato de *terc*-butilo (3.18 g, 98 %) como gel incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 257.1991, encontrada 258.1 $(M+1)^+$; método de LC E.

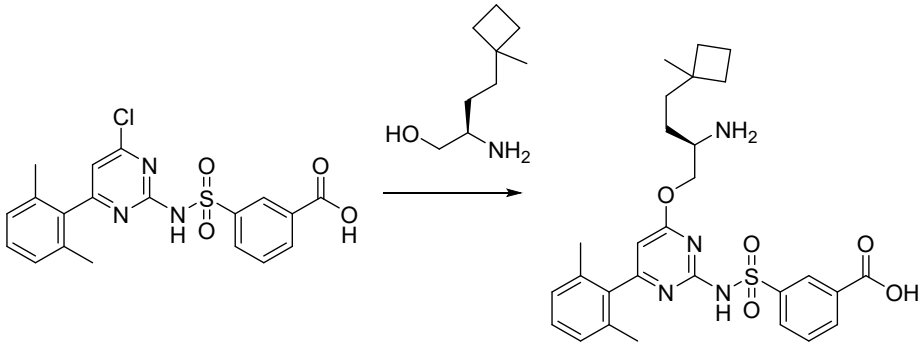
Etapa 7: (2*R*)-2-amino-4-(1-metilciclobutil)butan-1-ol



Se añadió HCl en dioxano (58 ml de 4 M, 232.00 mmol) a *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclobutil)propil]carbamato de *terc*-butilo (3.18 g, 11.143 mmol), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El solvente se evaporó y se secó al vacío para producir (2*R*)-2-

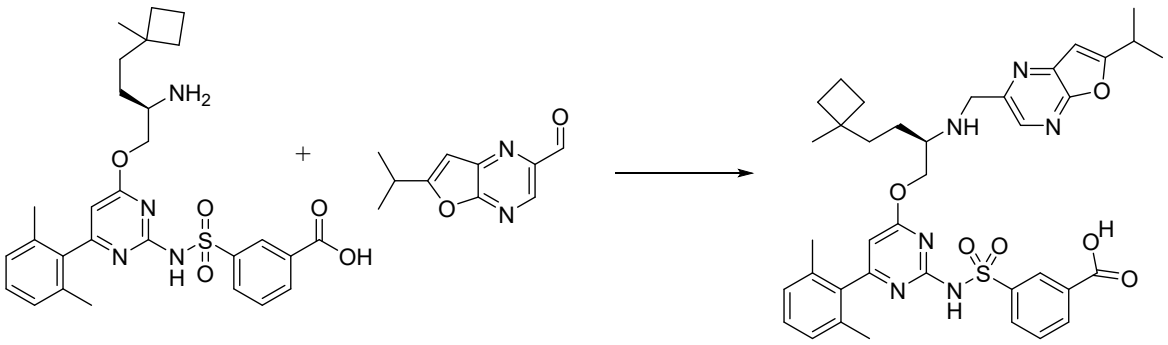
amino-4-(1-metilciclobutil)butan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.25 g, 99 %) crudo como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 (s, 1H), 5.27 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.59 (dt, J = 8.4, 4.3 Hz, 1H), 3.43 (dt, J = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 3.00 (s, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.79 – 1.69 (m, 3H), 1.65 – 1.58 (m, 2H), 1.46 – 1.34 (m, 4H), 1.04 (s, 3H).

Etapa 8: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-(1-metilciclobutil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



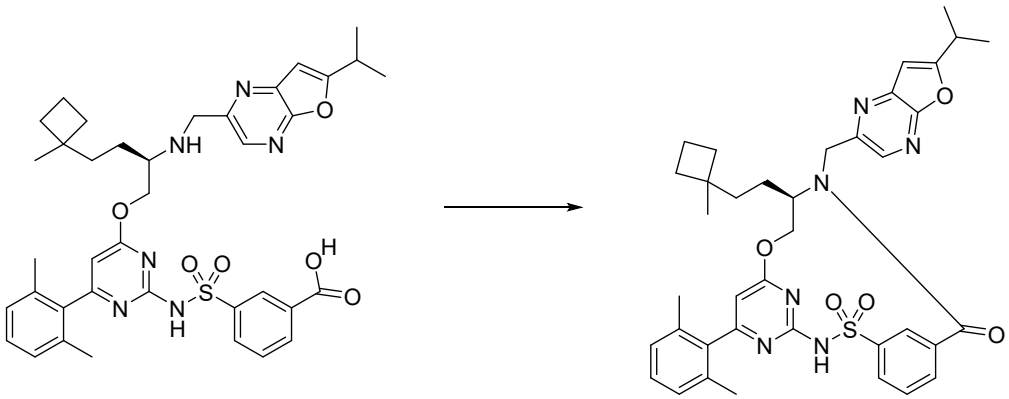
A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.4 g, 3.3504 mmol) y (2*R*)-2-amino-4-(1-metilciclobutil)butan-1-ol (sal de clorhidrato) (623.8 mg, 3.0592 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió tBuONa (2.5 g, 26.014 mmol) a ta. La mezcla de reacción se agitó hasta ta durante 3 horas. La reacción se inactivó con HCl 1 N (45 ml) y después se extrajo con acetato de etilo (3 x 45 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (45 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa (30 a 80 % B, A = agua (0.1 % HCl), B = acetonitrilo (0.1 % HCl), 40 m, 60 ml/min). Las fracciones del producto deseado se liofilizaron. El material se trituró con acetato de etilo y hexano 1:1 (20 ml) para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-(1-metilciclobutil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.4204 g, 78 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.23 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 – 8.05 (m, 5H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.41 (dd, J = 12.0, 3.3 Hz, 1H), 4.30 (dd, J = 11.8, 6.3 Hz, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.87 – 1.81 (m, 1H), 1.76 – 1.68 (m, 3H), 1.64 – 1.59 (m, 2H), 1.55 – 1.47 (m, 3H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.04 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 538.225, encontrada 539.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos; método de LC H.

Etapa 9: ácido 3-{[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-4-(1-metilciclobutil)-2-({[6-(propan-2-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil}amino)butoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-(1-metilciclobutil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (301 mg, 0.5071 mmol), 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (97.5 mg, 0.5101 mmol), DCM anhidro (2.5 ml) y ácido acético (0.03 ml, 0.5275 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.2 ml, 1.148 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (sal sódica) (657.1 mg, 3.100 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó el ácido 3-{[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-4-(1-metilciclobutil)-2-({[6-(propan-2-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil}amino)butoxi]pirimidin-2-il] sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (224.2 mg, 53 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 712.3043, encontrada 713.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos; método de LC A.

Etapa 10: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[2-(1-metilciclobutil)etilo]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-13)

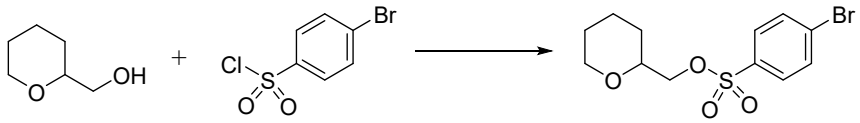


El ácido 3-{[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-4-(1-metilciclobutil)-2-({[6-(propan-2-il)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil}amino)butoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato)

(224.2 mg, 0.2693 mmol) se combinó con CDMT (64.7 mg, 0.3685 mmol) en DMF (20 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.21 ml, 1.910 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 100 ml de HCl 1 M y 100 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 100 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 x 100 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[2-(1-metilciclobutil)etil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (70.1 mg, 37 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 - 8.60 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 - 7.80 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 - 5.32 (m, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 2.05 - 1.81 (m, 7H), 1.78 - 1.60 (m, 7H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 694.29376, encontrada 695.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos; método de LC A.

Ejemplo 43: Preparación del Compuesto I-15

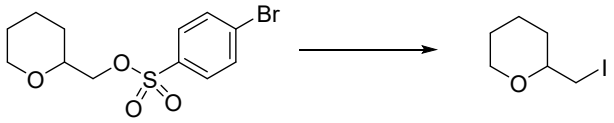
Etapa 1: 4-bromobencenosulfonato de tetrahidropiran-2-ilmetilo



A una solución agitada de tetrahidropiran-2-ilmetanol (10 g, 86.090 mmol) en diclorometano anhidro (300 ml) se añadió cloruro de 4-bromobencenosulfonilo (24.1 g, 94.319 mmol). Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadieron sucesivamente 4-dimetilaminopiridina (1.1 g, 9.0040 mmol) y trietilamina (13.068 g, 18 ml, 129.14 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfrió hasta 0 °C y después se inactivó mediante la adición de agua (150 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 15 minutos, después las capas se separaron y las capas orgánicas se lavaron con una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (2 x 150 ml), después con una solución acuosa de hidróxido de sodio 1 N (2 x 150 ml), salmuera (150 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró a presión reducida y después se secó a alto vacío para producir 4-

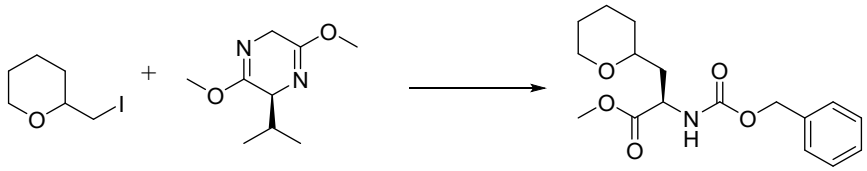
bromobencenosulfonato de tetrahidropiran-2-ilmetilo crudo (23.09 g, 80 %) como un aceite amarillo pálido que cristalizó al reposar y podría usarse directamente en la etapa siguiente sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.83 - 7.75 (m, 2H), 7.72 - 7.66 (m, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.41 - 3.30 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 1H), 1.57 - 1.43 (m, 4H), 1.34 - 1.21 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 333.98746, encontrada 335.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 2-(yodometil)tetrahidropirano



A una solución agitada de 4-bromobencenosulfonato de tetrahidropiran-2-ilmetilo (23.09 g, 68.812 mmol) en acetona (350 ml) se añadió yoduro de sodio (103 g, 687.15 mmol). La reacción se agitó a 45 °C durante 48 horas, después de lo cual se evaporó el solvente a presión reducida. El sólido amarillo crudo se disolvió en agua (500 ml) y la capa acuosa se extrajo con heptanos (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir 2-(yodometil)tetrahidropirano crudo (12.383 g, 76 %) como un aceite amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.53 - 3.43 (m, 1H), 3.36 - 3.26 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 2H), 1.63 - 1.44 (m, 3H, solapado con agua), 1.37 - 1.24 (m, 1H).

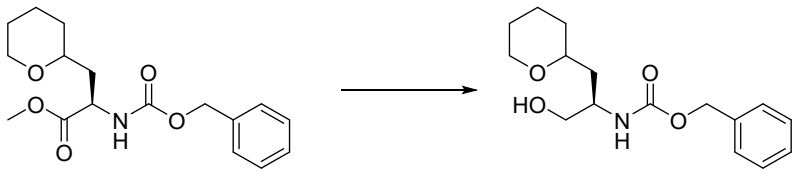
Etapa 3: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-2-il-propanoato de metilo



Una solución agitada de (2*S*)-2-isopropil-3,6-dimetoxi-2,5-dihidropirazina (9.2820 g, 9.1 ml, 50.381 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta -78 °C. Después se añadió una solución de *n*-butil litio en hexanos (21 ml de 2.5 M, 52.500 mmol) y la mezcla de color amarillo brillante se agitó a - 78 °C durante 30 minutos, después de lo cual una solución de 2-(yodometil)tetrahidropirano (12 g, 50.430 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (50 ml) se canuló a la mezcla de reacción. A continuación, la solución de color rojo oscuro se agitó a -78 °C durante 3 horas y después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente durante tres días. La reacción finalmente se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro

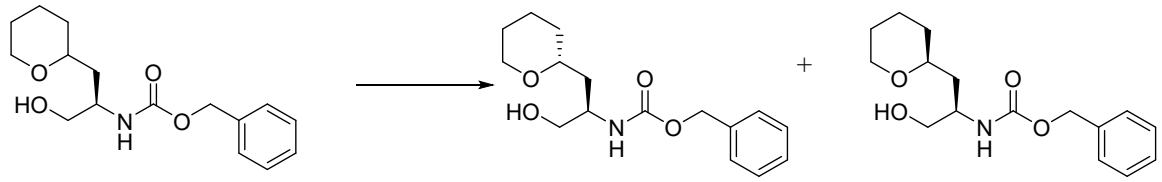
de amonio (250 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color naranja claro. El aceite se disolvió después en acetonitrilo (100 ml) y se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico (50 ml de 3 M, 150.00 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, después de ese tiempo el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se disolvió después en una mezcla de tetrahidrofurano (120 ml) y agua (120 ml) y se añadió bicarbonato de sodio (22 g, 261.88 mmol) en porciones durante 20 minutos a la mezcla. Se añadió *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (31.5 g, 126.39 mmol) y la mezcla bifásica se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (500 ml), salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite de color naranja brillante. Después el producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna: 330 g; gradiente: 0 a 55 % de acetato de etilo en heptanos, 14 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para dar un aceite de color amarillo pálido. El aceite se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 415 g C_{18}; gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua ácida que contiene 0.1 % v/v de ácido fórmico; 16 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y la capa acuosa restante se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 250 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la mezcla diastereomérica (1:1) de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-2-il-propanoato de metilo (8.77 g, 54 %) como un aceite de color amarillo claro que cristalizó al reposar. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 - 7.29 (m, 5H), 6.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 0.5H), 5.71 (d, *J* = 5.9 Hz, 0.5H), 5.20 - 5.06 (m, 2H), 4.57 - 4.49 (m, 0.5H), 4.44 - 4.34 (m, 0.5H), 4.01 - 3.92 (m, 0.5H), 3.90 - 3.83 (m, 0.5H), 3.78 - 3.61 (m, 3H), 3.42 - 3.26 (m, 2H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.73 (m, 1H), 1.57 - 1.39 (m, 4H), 1.36 - 1.21 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 321.15762, encontrada 322.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos; método de LC I.

Etapa 4: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-etil]carbamato de bencilo



Una solución agitada de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-2-il-propanoato de metilo (8.77 g, 27.262 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C y borohidruro de litio (1.65 g, 68.170 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas, después de lo cual se añadió borohidruro de litio suplementario (750 mg, 30.986 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas adicionales. A continuación, la reacción se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de hidróxido de amonio (100 ml). Después se añadió acetato de etilo (150 ml) y la mezcla bifásica se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar la mezcla diastereomérica cruda de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-etil]carbamato de bencilo (7.231 g, 89 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin más purificación. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.29 (m, 5H), 5.62 - 5.46 (m, 1H), 5.17 - 5.05 (m, 2H), 4.01 - 3.92 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.77 - 3.59 (m, 2.5H), 3.48 - 3.33 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 0.5H), 1.91 - 1.42 (m, 7H, solapado con agua), 1.40 - 1.24 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 293.16272, encontrada 294.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.43 minutos; método de LC J.

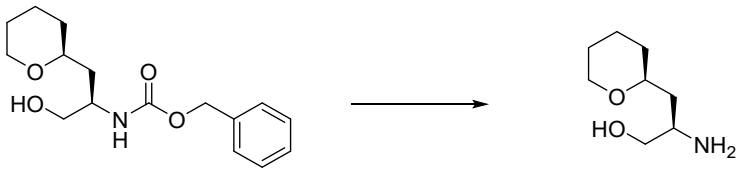
Etapa 5: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato de bencilo y *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato de bencilo



Una mezcla diastereomérica de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-2-il-etil]carbamato de bencilo (7.231 g, 24.205 mmol) se sometió a una separación por SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: una columna i-Amylose 3 (250 x 21.2 mm), columna de 5 µM a 40 °C, eluyente: 10 % metanol y 90 % CO_2, régimen de flujo : 75 ml/min, concentración : 62.3 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección : 400 µl, presión: 100 bars, longitud de onda: 210 nm. La evaporación de los solventes proporcionó los dos diastereoisómeros principales de la siguiente manera: Pico SFC 2: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato

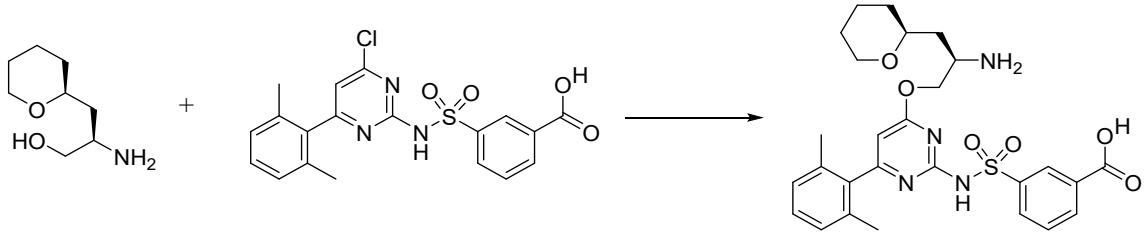
de bencilo (2.99 g, 42 %) como un aceite de color amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 293.1627, encontrada 294.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos y pico SFC 4: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato de bencilo (2.19 g, 31 %) como un aceite de color amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 293.1627, encontrada 294.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos, método de LC I.

Etapa 6: (2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol



Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato de bencilo (2.19 g, 7.4578 mmol) en metanol (50 ml). Después se mantuvo el burbujeo de hidróxido de paladio sobre carbono (800 mg, 20 % p/p, 1.1393 mmol) y nitrógeno durante 10 minutos adicionales. Después se burbujeó hidrógeno en la mezcla durante 10 minutos y la reacción se agitó durante la noche bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró después en una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 15 ml), se concentró a presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol crudo (1.14 g, 91 %) como cristales blancos que se usaron en la siguiente etapa sin más purificación.^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.44 (br. s, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.45 - 3.36 (m, 1H), 3.36 - 3.19 (m, 3H, solapado con agua), 3.08 (dd, J = 10.3, 6.8 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.63 - 1.34 (m, 6H), 1.21 - 1.05 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 160.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.37 minutos; método de LC I.

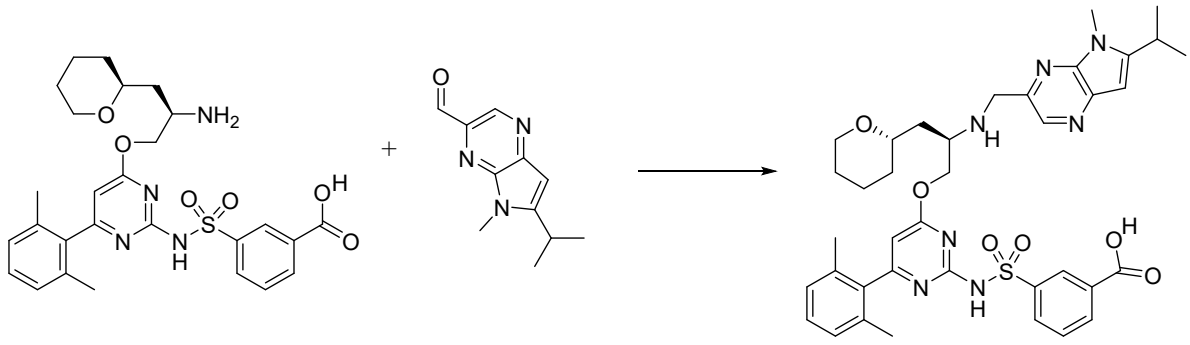
Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (430 mg, 1.0290 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (12 ml) se añadió una solución de (2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (200 mg, 1.1933 mmol) en DMF anhidro (2.5 ml). Después la mezcla se enfrió hasta 10-15 °C, después de lo cual se añadió el *terc*-butóxido de sodio

(500 mg, 5.2027 mmol). La reacción se agitó durante 45 minutos, después de lo cual se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (250 mg, 2.6014 mmol). La reacción se agitó durante una hora adicional y se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (250 mg, 2.6014 mmol). Después, la reacción se agitó durante 1.5 horas, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (25 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para producir un aceite amarillo pálido que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 50 g: gradiente: 5 a 100 de metanol en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el residuo restante se evaporó conjuntamente con metanol (5 x 5 ml), después se liofilizó para producir el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (238 mg, 39 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.37 (br. s, 1H), 8.45 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.03 (m, 5H), 7.70 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.08 (m, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.40 (dd, J = 11.7, 3.4 Hz, 1H), 4.22 (dd, J = 11.6, 6.7 Hz, 1H, solapado con agua), 3.87 - 3.79 (m, 1H, solapado con agua), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 2.00 (br. s, 6H), 1.83 - 1.66 (m, 3H), 1.56 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.36 (m, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 1H).(1H faltante, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 540.2043, encontrada 541.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos; método de LC J.

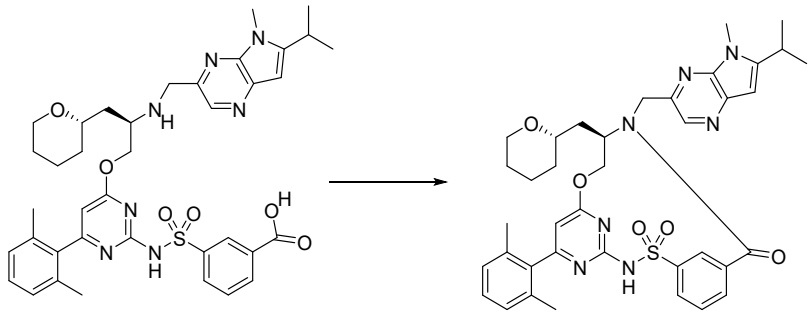
Etapa 8: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2R)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2S)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (35 mg,

0.06065 mmol) y 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (12.4 mg, 0.06101 mmol) en dcm anhidro (250 µL) se añadieron ácido acético glacial (10 µL, 0.1758 mmol) y DIPEA (35 µL, 0.2009 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.2359 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para producir el ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (33 mg, 71 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 727.3152, encontrada 728.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.45 minutos; método de LC A.

Etapa 9: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-11-[[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]metil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-15)

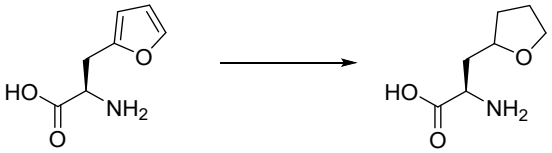


A una solución agitada de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (33 mg, 0.04317 mmol) en DMF anhidro (1.6 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (12 mg, 0.06835 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (30 µL, 0.2729 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto como un sólido amarillo. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-11-[[(2*S*)-tetrahidropiran-2-il]metil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (20.50 mg, 66 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.77 (dt, *J*

= 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 2H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.63 - 5.57 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.84 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.45 (dd, *J* = 12.3, 10.1 Hz, 1H), 3.33 - 3.23 (m, 1H), 3.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.90 - 1.77 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 709.3046, encontrada 710.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.72 minutos; método de LC A.

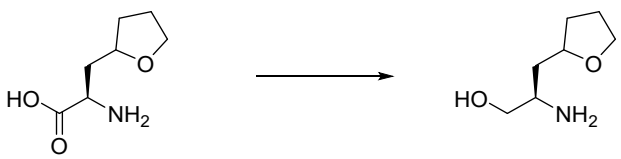
Ejemplo 44: Preparación del Compuesto I-18

Etapa 1: ácido (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propanoico



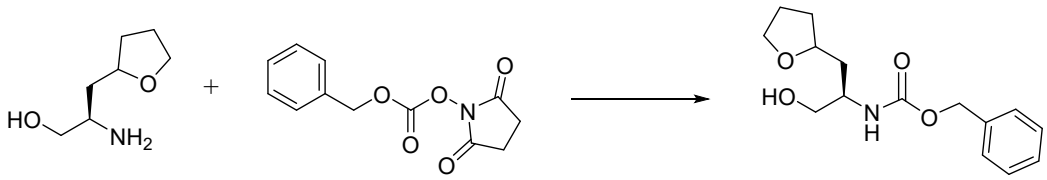
A un recipiente de acero inoxidable de 600 ml se le añadieron ácido (2*R*)-2-amino-3-(2-furil)propanoico (4.5 g, 28.424 mmol), paladio al 10 % en peso sobre carbono (477 mg, 10 % p/p, 0.4482 mmol) y agua (112.5 ml). El recipiente se purgó con nitrógeno y se infló con hidrógeno a 300 psi. La reacción se agitó a temperatura ambiente con agitación mecánica durante 36 horas. Se añadió paladio suplementario al 10 % en peso sobre carbono (150 mg, 10 % p/p, 0.1410 mmol) a la reacción y la reacción se agitó durante 21 horas adicionales. Después la solución de reacción se filtró dos veces con una capa de celite y se enjuagó con agua (2 x 225 ml). Los filtrados se combinaron y evaporaron a presión reducida para producir un residuo blanquecino que se liofilizó para producir la mezcla diastereomérica cruda de ácido (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propanoico (4.601 g, 99 %) como un polvo esponjoso blanquecino. El producto podría usarse en la etapa siguiente sin más adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, deuterium oxide) δ 4.16 - 4.08 (m, 0.5H), 4.04 - 3.94 (m, 0.5H), 3.89 - 3.80 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.56 (t, *J* = 6.5 Hz, 1H), 3.21 (dd, *J* = 18.6, 4.2 Hz, 0.5H), 3.14 (dd, *J* = 18.8, 7.3 Hz, 0.5H), 2.62 (td, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 1H), 2.19 - 1.98 (m, 1.5H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.63 - 1.51 (m, 0.5H). (3H perdidos, H lábiles). ESI-MS *m/z* calc. 159.08954, encontrada 160.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.26 minutos; método de LC I.

Etapa 2: (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol



A un matraz secado a la llama de 50 ml se le añadieron ácido (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propanoico (1 g, 6.0936 mmol) y Me-THF (10 000 ml). Se inyectó gota a gota una solución de complejo borano-THF en THF (13 ml de 1 M, 13 000 mmol) durante 15 minutos a 0 °C. La reacción se mantuvo a 0 °C durante 0.5 h y se llevó a cabo a temperatura ambiente durante 21 horas. Después se inyectó otra porción de solución de complejo Borano-THF en THF (6.5 ml de 1 M, 6.5000 mmol) a 0 °C. La reacción se llevó a cabo durante la noche. Se usó HCl acuoso (1 M) (30 ml de 1 M, 30 000 mmol) para extinguir la reacción a 0 °C. La solución resultante se agitó durante 60 minutos. Se evaporó el exceso de THF. Después se añadió la solución de 2-metiltetrahidrofurano (25 ml) y de NaOH 1 N (40 ml). La fase acuosa se extrajo con 2-Me-THF (2 x 25 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró y se secó a alto vacío para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.107 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 145.11028, encontrada 146.02 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.25 minutos; método de LC I.

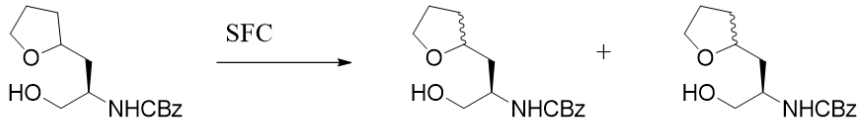
Etapa 3: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo



A un matraz de 250 ml que contenga el producto crudo de (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.08 g, 5.9452 mmol) se añadió carbonato de bencilo (2,5-dioxopirrolidin-1-il) (1.63 g, 6.5404 mmol), carbonato de potasio (2.7 g, 19.536 mmol), agua (20 ml) y THF (20 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo por CH_2Cl_2 (3X15 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (15 ml), se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida. El producto crudo (1.89 g) se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: C_{18} 80 g; gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido fórmico, 21 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y se evaporó el acetonitrilo. La solución acuosa se neutralizó con bicarbonato de sodio y el valor de pH estuvo entre 8-9. La solución acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (1.204 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.39 - 7.27 (m, 5H), 5.67 (br. s, 1H), 5.17 - 5.04 (m, 2H), 3.99 - 3.82 (m, 3H),

3.82 - 3.62 (m, 3H), 2.11 - 1.97 (m, 2H), 1.97 - 1.81 (m, 2H), 1.71 - 1.57 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 1H). (1 H perdido, H lábil) ESI-MS *m/z* calc. 279.14706, encontrada 280.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos; método de LC I.

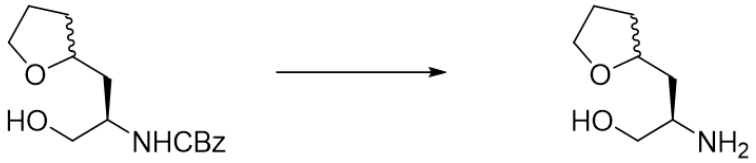
Etapa 4: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo, isómero 1, y *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo, isómero 2



Isómero 1 Isómero 2

La mezcla de diastereoisómeros de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (1.2 g, 4.2917 mmol) se sometió a una separación por SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: una columna i-Amylose 3 (250 x 21.2 mm), columna de 5 µM a 40 °C, eluyente: 10 % metanol y 90 % CO_2, régimen de flujo: 4 ml/min, concentración : 35 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección : 400 µl, presión : 100 bars, longitud de onda: 210 nm. La evaporación de los solventes proporcionó los dos diastereoisómeros como sigue: Isómero 1, Pico 1 de SFC: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (727 mg, 91 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.27 (m, 5H), 5.67 (br. s, 1H), 5.18 - 5.04 (m, 2H), 3.98 - 3.83 (m, 4H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 2.09 - 1.98 (m, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 2H), 1.98 - 1.82 (m, 2H), 1.65 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, *J* = 11.8, 8.6 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 279.1471, encontrada 280.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.183 minutos; y el isómero 2, pico de SFC 2:*N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (350 mg, 86 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.38 - 7.27 (m, 5H), 5.54 (br. s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.96 - 3.71 (m, 5H), 3.69 - 3.63 (m, 1H), 2.99 - 2.78 (m, 1H), 2.06 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.80 (m, 3H), 1.72 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.41 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 279.1471, encontrada 280.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.192 minutos; método de LC J.

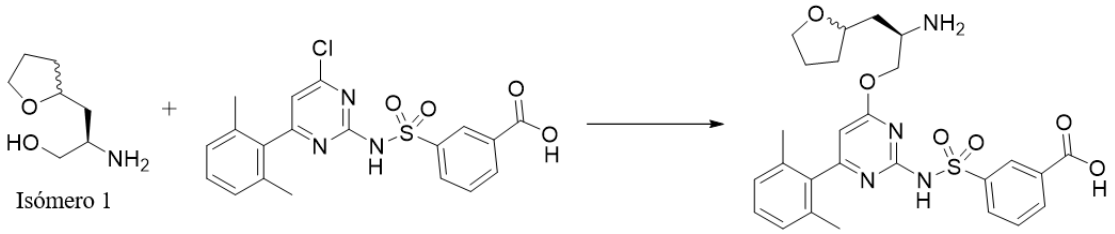
Etapa 5: (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol, isómero 1



Isómero 1 Isómero 1

Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo isómero 1 (720 mg, 2.5776 mmol) en metanol anhidro (8 ml) durante 15 minutos, después de lo cual se añadió paladio sobre carbono (275 mg, 10 % p/p, 0.2584 mmol). Después, se burbujeó nitrógeno durante 15 minutos, seguido de hidrógeno durante 10 minutos. Después, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con metanol (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió solución acuosa de HCl 1 N (3 ml). Después la solución se coevaporó con metanol (5 x 5 ml) y el residuo se liofilizó para producir (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) isómero 1 (457 mg, 93 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.96 (br. s, 3H), 5.37 - 5.22 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 1H), 3.15 (br. s, 1H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 1H), 1.44 - 1.37 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 145.11028, encontrada 146.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.23 minutos; método de LC I.

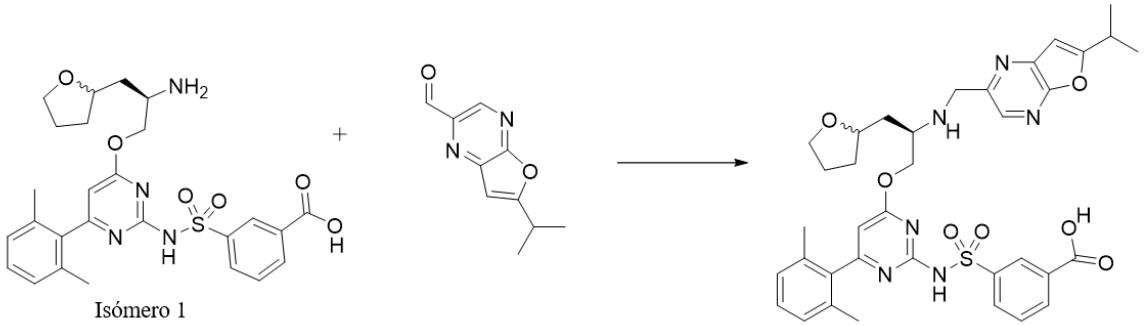
Etapa 6: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-Amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1



Una solución de (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (457 mg, 2.3899 mmol) (isómero 1 del pico 1 de SFC) en DMF anhidro (1.5 ml) se añadió a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.05 g, 2.5128 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (14 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (920 mg, 9.5730 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 1 h. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (575 mg, 5.9831 mmol) y la reacción se agitó durante otra 1 hora. De nuevo, se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (230 mg, 2.3933 mmol) y la reacción se agitó durante 1.5 h. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1 N (30 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (7 x 20 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo como una espuma amarilla que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna :50 g C_{18}; gradiente: 5 a 100 % de metanol en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 18 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se coevaporó con metanol (5 x 20 ml), después con acetonitrilo (4 x 10 ml) y se liofilizó para producir el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (985 mg, 70 %) (producto de isómero 1 del pico 1 de SFC) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.02 - 12.38 (br. s, 1H), 8.43 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.24 - 8.15 (br. s, 3H), 8.15 - 8.11 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.37 - 4.30 (m, 1H), 4.24 (dd, *J* = 11.9, 6.7 Hz, 1H), 3.93 - 3.85 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 2.07 - 1.93 (m, 7H), 1.91 - 1.71 (m, 4H), 1.51 - 1.41 (m, 1H). (1H perdido, protón lábil). ESI-MS *m/z* calc. 526.1886, encontrada 527.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos; método de LC K.

Etapa 7: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1



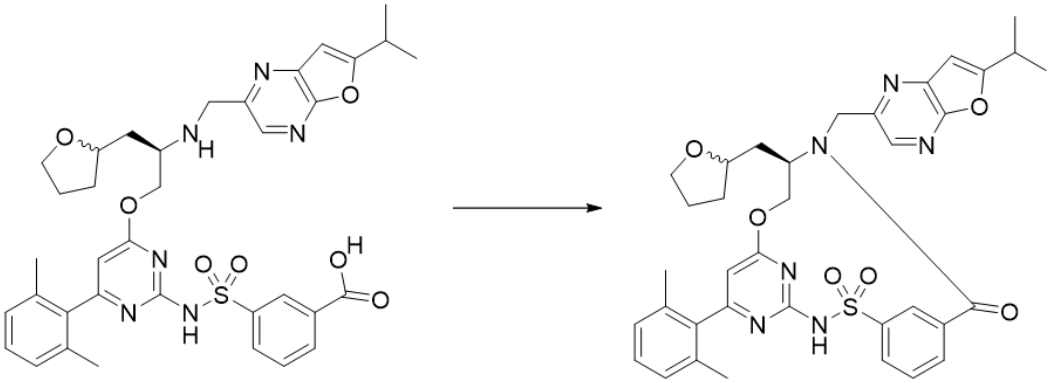
Isómero 1

Isómero 1

En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (35 mg, 0.06216 mmol) (Isómero 1, pico 1 de SFC) y 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (11.9 mg, 0.06257 mmol) en dcm anhidro (250 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (35 µl, 0.2009 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.2359 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC

preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para producir el ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero 1 (sal de clorhidrato) (32 mg, 70 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 700.26794, encontrada 701.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos; método de LC A.

Etapa 8: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1 (Compuesto I-18)



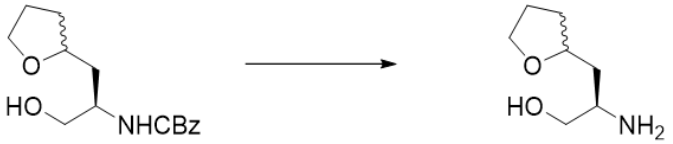
Isómero 1 Isómero 1

A una solución agitada del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (32 mg, 0.04340 mmol) (del Isómero 1, Pico 1 de SFC) en DMF anhidro (1.5 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (13 mg, 0.07404 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (35 µl, 0.3183 mmol) a 0-4 °C (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto como un sólido blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (16.50 mg, 55 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.43 - 5.37 (m, 1H), 5.35 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 1H), 3.65

- 3.53 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.86 - 1.78 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.19 - 1.07 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos; método de LC A.

Ejemplo 45: Preparación del Compuesto I-22

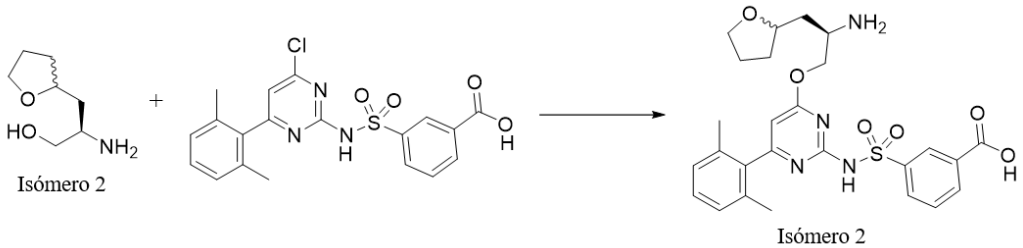
Etapa 1: (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol, isómero 2



Isómero 2 Isómero 2

Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo isómero 2 (350 mg, 1.2530 mmol) en metanol anhidro (8 ml) durante 15 minutos, después paladio sobre carbón (135 mg, 10 % p/p, 0.1269 mmol). Después, se burbujeó nitrógeno durante otros 10 minutos, seguido de burbujeo de hidrógeno durante 10 minutos. Después, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con metanol (3 x 10 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se añadió solución acuosa de HCl 1 N (10 ml). Después la solución se coevaporó con metanol (3 x 5 ml) y el residuo se liofilizó para producir (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol isómero 2 (sal de clorhidrato) (233 mg, 97 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br. s, 3H), 5.28 (br. s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 2H), 3.52 - 3.37 (m, 1H), 3.14 (br. s, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.51 - 1.33 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 145.11028, encontrada 146.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.24 minutos; método de LC I.

Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 2

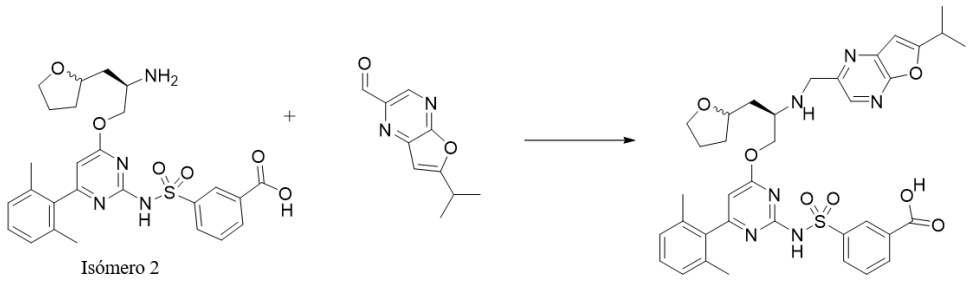


Isómero 2 Isómero 2

Una solución de (2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propan-1-ol isómero 2 (sal de clorhidrato) (230 mg, 1.2028 mmol) en DMF anhidro (0.7 ml) se añadió a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-

(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (527 mg, 1.2612 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (7 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (463 mg, 4.8177 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 45 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (116 mg, 1.2070 mmol) y la reacción se agitó durante otros 45 minutos. De nuevo, se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (174 mg, 1.8105 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de HCl 1 N (50 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 30 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (80 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el isómero 2 del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (473 mg, 69 %) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 5H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 7H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 1H). (2 H faltantes, protones lábiles) ESI-MS m/z calc. 526.1886, encontrada 527.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos como una espuma amarilla que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (Columna: 50 g C_{18}; gradiente: 5 a 100 % de metanol en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se coevaporó con metanol (5 x 20 ml), después con acetonitrilo (4 x 10 ml) y se liofilizó para producir el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (473 mg, 69 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.09 (m, 5H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.46 - 4.41 (m, 1H), 4.24 (dd, J = 12.1 Hz, 1H), 3.97 - 3.87 (m, 1H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 2H), 2.09 - 1.91 (m, 7H), 1.90 - 1.71 (m, 4H), 1.53 - 1.43 (m, 1H). (2 H perdidos, protones lábiles). ESI-MS *m/z* calc. 526.1886, encontrada 527.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos; método de LC J.

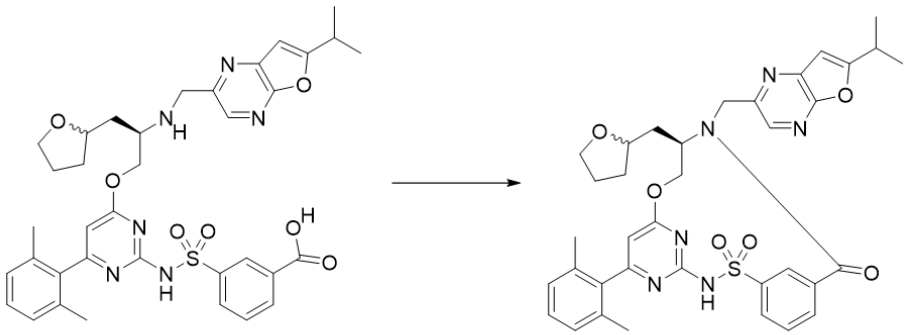
Etapa 3: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 2



Isómero 2 Isómero 2

En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada del ácido 3-[[6-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]-2-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-4-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (35 mg, 0.06216 mmol) (Isómero 2, Pico 2 de SFC) y 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (11.9 mg, 0.06257 mmol) en dcm anhidro (250 µl) se le añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (35 µl, 0.2009 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.2359 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para producir el ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero 2 (sal de clorhidrato) (31 mg, 68 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 700.26794, encontrada 701.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos; método de LC A.

Etapa 4: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2 (Compuesto I-22)



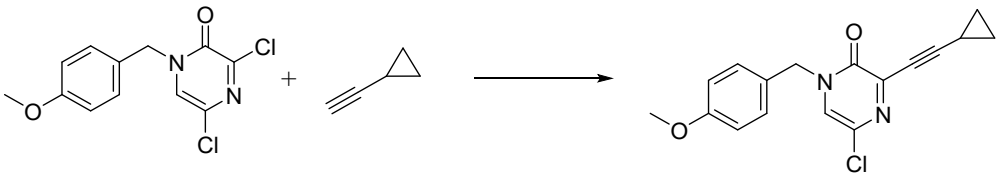
Isómero 2 Isómero 2

A una solución agitada del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidrofuran-2-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de

clorhidrato) (31 mg, 0.04205 mmol) (del Isómero 2, Pico 2 de SFC) en DMF anhidro (1.5 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (12 mg, 0.06835 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (35 µl, 0.3183 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto como un sólido blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidrofuran-2-ilmetil)-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona isómero 2 (18.5 mg, 63 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.52 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.83 - 7.73 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.48 - 5.41 (m, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.39 - 1.32 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos; método de LC A.

Ejemplo 46: Preparación del Compuesto I-23

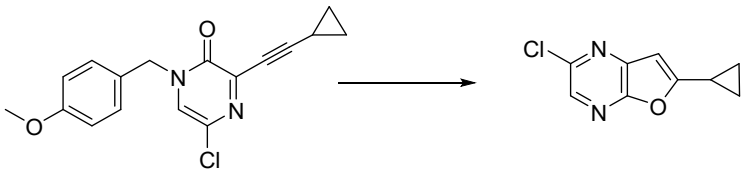
Etapa 1: 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



En un vial de microondas se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (2.95 g, 10.346 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (159.8 mg, 0.2277 mmol), CuI (98.8 mg, 0.5188 mmol) en DMF (20 ml) y TEA (20 ml). Después se añadió etinilociclopropano (1.0309 g, 1.32 ml, 15.596 mmol) y se selló. El vial de microondas se irradió a 80 °C durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (100 ml) y se lavó con agua (2x50 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0- 50 % en hexanos para proporcionar 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (3.18 g, 98 %) como un gel marrón. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.33 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.73 (s, 3H),

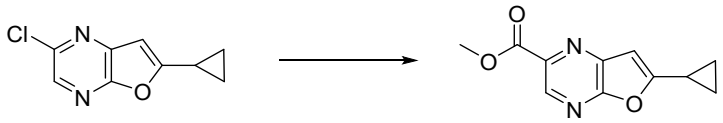
1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.00 – 0.93 (m, 2H), 0.82 – 0.77 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 314.0822, encontrada 315.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.66 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 2-cloro-6-ciclopropil-furo[2,3-b]pirazina



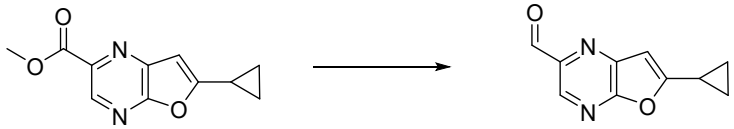
A una solución de 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (20.73 g, 65.858 mmol) en DCM (440 ml), se añadió trifluorometanosulfonato de plata (456.8 mg, 1.7779 mmol) y TFA (62.160 g, 42 ml, 545.15 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0- 30 % de acetato de etilo en hexanos para dar 2-cloro-6-ciclopropil-furo[2,3-b]pirazina (11.92 g, 86 %) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 194.02469, encontrada 195.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.84 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



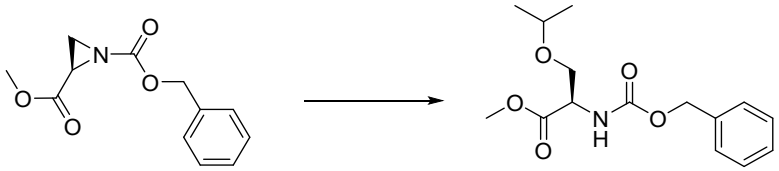
Una mezcla de 2-cloro-6-ciclopropil-furo[2,3-b]pirazina (11.9 g, 58.088 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (3.3 g, 4.0410 mmol), TEA (68.970 g, 95 ml, 681.59 mmol) y MeOH (170 ml) en una bomba de acero se purgó tres veces con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C bajo 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 10 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (7.8 g, 62 %) como un sólido amarillo pálido. ESI-MS *m/z* calc. 218.06914, encontrada 219.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.25 minutos; método de LC E.

Etapa 4: 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído



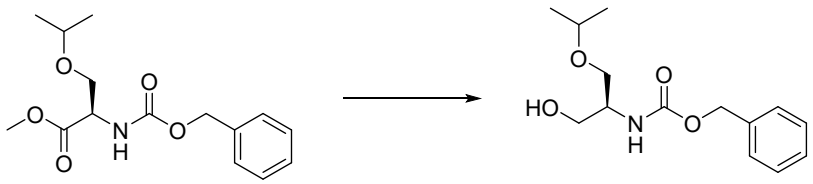
A una solución agitada de 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (7.8 g, 35.746 mmol) en DCM (275 ml) se añadió DIBAL en DCM (60 ml de 1 M, 60.000 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 80 min, se inactivó con MeOH (10 ml)/agua (10 ml) a -78 °C y la temperatura se elevó a ta. Se añadió DCM (400 ml) y se filtró la masa sólida. La torta se enjuagó con DCM (100 ml). El filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 X 200 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (5.4624 g, 79 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.18 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 2.22 – 2.16 (m, 1H), 1.26 – 1.19 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 188.05858, encontrada 189.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos; método de LC H.

Etapa 5: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-isopropoxi-propanoato de metilo



Se añadió dietileterato de trifluoruro de boro (770.50 mg, 0.67 ml, 5.4288 mmol) a una mezcla de (2*R*)-aziridina-1,2-dicarboxilato de *O*1-bencilo *O*2-metilo (7.748 g, 29.149 mmol) en iPrOH (200 ml) y DCM (100 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (20 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml), agua (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 120 g, Combi flash Isco, 0-40 % EtOAc en heptanos) para producir (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-isopropoxi-propanoato de metilo (7.438 g, 59 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 295.14197, encontrada 296.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos; método de LC I.

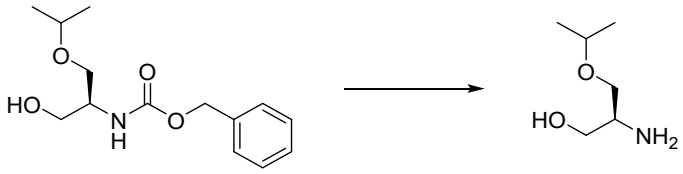
Etapa 6: *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-isopropoxi-etil]carbamato de bencilo



Se añadió borohidruro de litio en THF (50 ml de 2 M, 100.00 mmol) a una solución de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-isopropoxi-propanoato de metilo (7.438 g, 17.126 mmol) en metanol (200 ml) a 0 °C. La reacción se agitó durante 5 minutos a 0 °C y después a temperatura ambiente

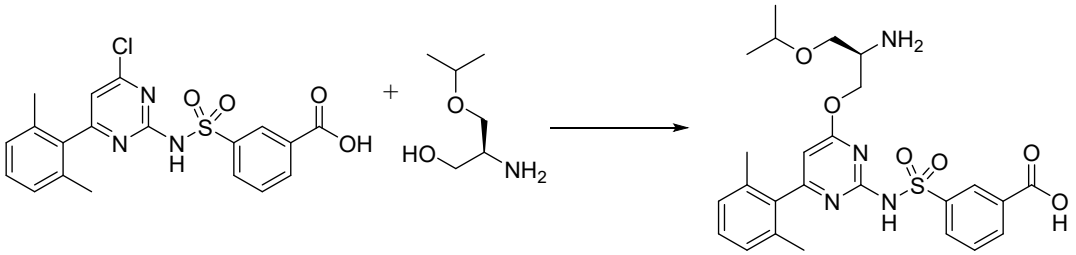
durante 16 h. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se eliminó el MeOH a presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de metanol en agua) para producir *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-isopropoxi-etil]carbamato de bencilo (2.708 g, 52 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 267.14706, encontrada 268.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos; método de LC I.

Etapa 7: (2*S*)-2-amino-3-isopropoxi-propan-1-ol



Se añadió MeOH (25 ml) a *N*-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-2-isopropoxi-etil]carbamato de bencilo (2.708 g, 8.9044 mmol). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 10 minutos y se añadió paladio sobre carbono (870 mg, 10 % p/p, 0.8175 mmol). La suspensión se burbujeó con hidrógeno durante 5 minutos y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. La suspensión se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y después se filtró a través de una almohadilla de celite que se lavó con MeOH (2 x 50 ml). El solvente se eliminó a presión reducida para proporcionar (2*S*)-2-amino-3-isopropoxi-propan-1-ol crudo (1.365 g, 100 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.68 - 3.51 (m, 3H), 3.50 - 3.38 (m, 4H), 3.07 (quin, *J* = 5.3 Hz, 1H), 2.40 (br. s., 4H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 133.11028, encontrada 134.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.27 minutos; método de LC K.

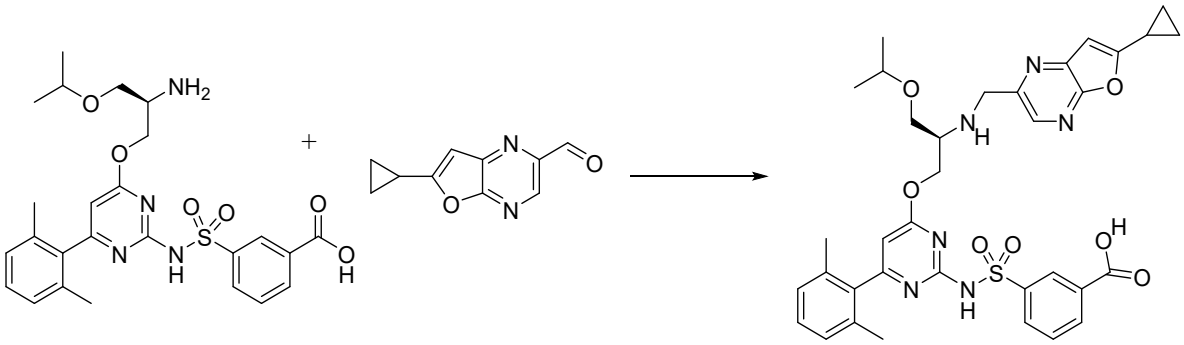
Etapa 8: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.65 g, 17.169 mmol) en una porción a una solución de (2*S*)-2-amino-3-isopropoxi-propan-1-ol (536 mg, 3.3845 mmol) y ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.17 g, 2.7999 mmol) en MeTHF (30 ml) y DMF

(4 ml) a 15 °C. La reacción se agitó a 15 °C durante 2 h. La mezcla se acidificó con HCl acuoso 1 N (25 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de acetonitrilo en agua ácida (0.1 % p/p de HCl)). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se evaporó hasta la sequedad y se liofilizaron para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.116 g, 72 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.81 - 12.75 (br. s., 1H), 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.32 - 8.19 (m, 2H), 8.15 (dd, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.32 (br. s., 1H), 4.36 (d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 3.73 - 3.54 (m, 4H), 2.00 (br. s., 6H), 1.13 (dd, *J* = 6.0, 1.3 Hz, 6H), (faltan 2H, protones lábiles). ESI-MS *m/z* calc. 514.1886, encontrada 515.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.36 minutos; método de LC J.

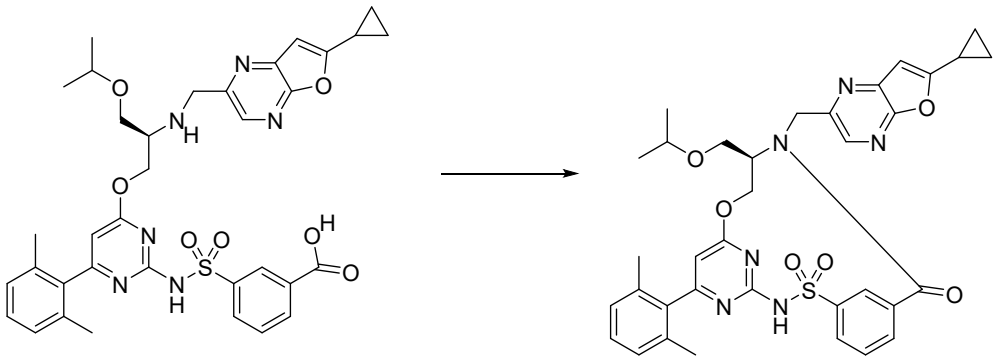
Etapa 9: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (48.0 mg, 0.08641 mmol), 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (17.5 mg, 0.09290 mmol), DCM anhidro (350 µl), ácido acético (11 µl, 0.1934 mmol) y DIEA (53 µl, 0.3043 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.3020 mmol) y la reacción se agitó durante 1.5 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de

clorhidrato) (44.8 mg, 72 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 686.25226, encontrada 687.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos; método de LC A.

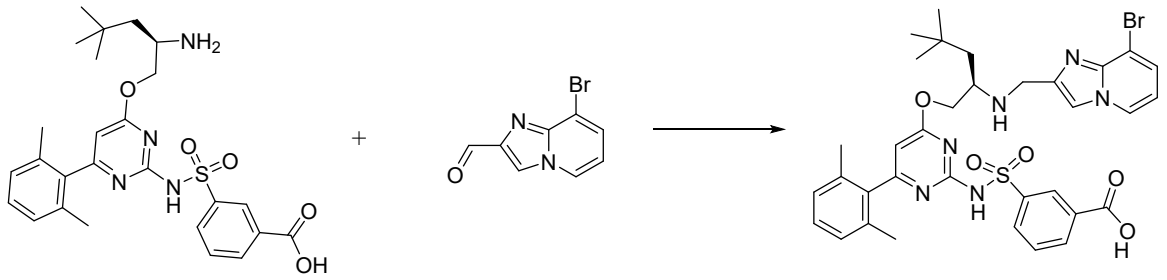
Etapa 10: (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (compuesto I-23)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44.0 mg, 0.06084 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (29 mg, 0.1652 mmol) y DMF (1.5 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (42 µl, 0.3820 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 14 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (21.5 mg, 52 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 - 7.74 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.21 - 1.12 (m, 4H), 1.08 (dd, *J* = 20.9, 6.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 668.2417, encontrada 669.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos; método de LC A.

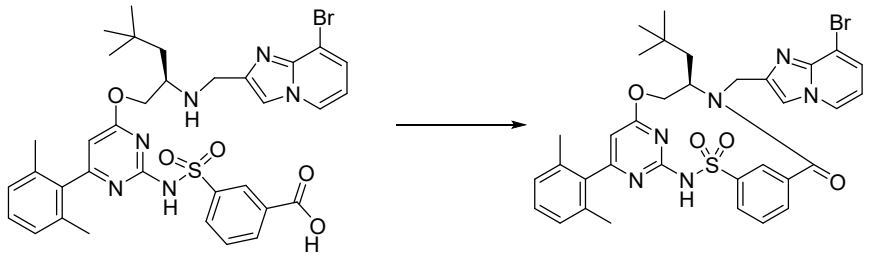
Ejemplo 47: Preparación del Compuesto III-2 y el Compuesto III-3 y el Compuesto III-5

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución a 0 °C de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.5 g, 4.4028 mmol) y 8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-carbaldehído (937.5 mg, 3.9993 mmol) en diclorometano seco (250 ml) se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (3.75 g, 17.694 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después la reacción se inactivó a 0 °C mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (100 ml) y la mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después la mezcla se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 275 g, mediante elución con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua ácida (0.1 % de ácido clorhídrico en agua) para producir después de la coevaporación con MeCN (3 x 25 ml) el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoilo]benzoico (sal de clorhidrato) (3.5 g, 67 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 720.173, encontrada 721.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos; método de LC I.

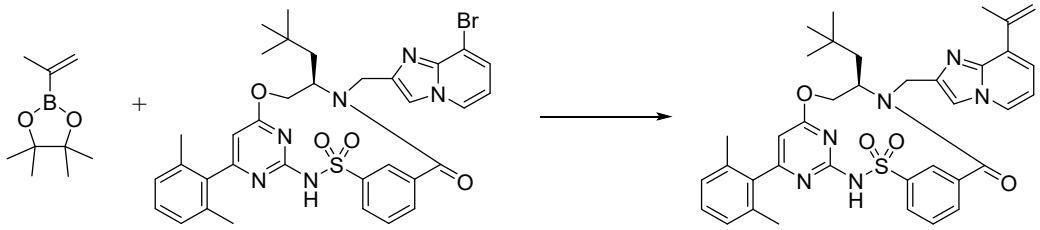
Etapa 2: (11*R*)-12-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2.2 -dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-2)



A una solución del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoilo]benzoico (3.5 g, 3.0942 mmol) en DMF (350 ml) 0 °C se añadió *N*-metilmorfolina (4.0480 g, 4.4 ml, 40.021 mmol) seguida de 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (1.1 g, 6.2652 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (500 ml) y

EtOAc (500 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 500 ml) y salmuera (5 x 500 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 275 g, mediante elución con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua básica (tampón de bicarbonato de amonio/hidróxido de amonio pH = 10) y después mediante elución con un gradiente de 20 a 100 % de MeCN en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua) para producir después de la coevaporación con agua (2 x 50 ml) y liofilización (11*R*)-12-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (1.3 g, 58 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.87 - 7.83 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.42 (m, 2H), 4.20 - 4.10 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 7H), 1.54 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H, solapado con agua), 0.58 (s, 9H). 1 faltante labile proton. ESI-MS *m/z* calc. 702.1624, encontrada 703.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.13 minutos; método de LC J.

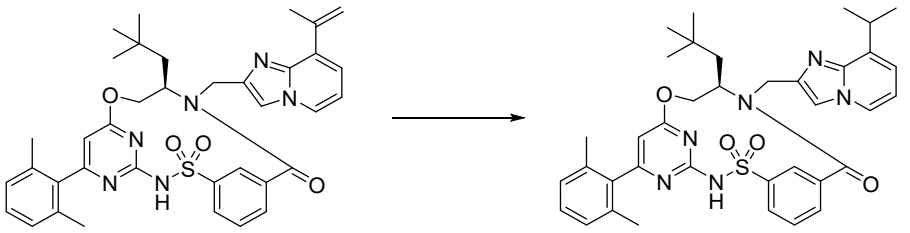
Etapa 3: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-3)



A una solución de (11*R*)-12-[(8-bromoimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (550 mg, 0.7809 mmol) en dioxano seco (10 ml) se añadió 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (275 mg, 1.6365 mmol) seguido de carbonato de potasio (325 mg, 2.3516 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después $Pd(dppf)Cl_2$ (130 mg, 0.1592 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos y la mezcla se agitó a 100 °C durante 18 horas. Después la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y después se añadió EtOAc (100 ml). La mezcla se filtró en una almohadilla

de celite y se concentró al vacío. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó dos veces por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice (40 g GOLD), mediante elución con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptano y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 100 g, mediante elución con un gradiente de 50 a 100 % de MeOH en agua básica (tampón bicarbonato de amonio/hidróxido de amonio pH = 10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para dar después de la liofilización (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (205 mg, 37 %) como un sólido amarillo. El crudo (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropenil imidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (200 mg, 0.2810 mmol) se purificó adicionalmente por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 50 g, mediante elución con un gradiente de 50 a 100 % de MeOH en agua básica (tampón de bicarbonato de amonio/hidróxido de amonio pH = 10) para proporcionar después de la coevaporación con agua (3 x 10 ml) y liofilización (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (169.5 mg, 88 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (br. s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.24 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.13 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.04 - 1.89 (m, 7H), 1.54 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H, solapado con agua), 0.59 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 664.2832, encontrada 665.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.48 minutos; método de LC J.

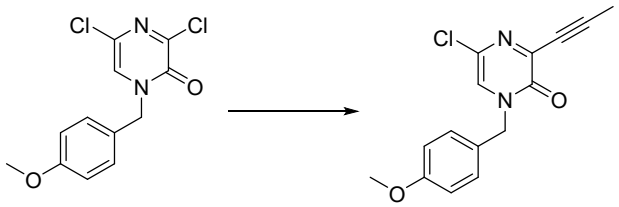
Etapa 4: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2.2 -dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-5)



Se añadió paladio (sobre carbón) (68 mg, 0.0319 mmol) en un matraz de 10 ml y se purgó con nitrógeno durante 2 minutos. Se añadió en un matraz una solución de (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropenilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (140 mg, 0.2034 mmol) en MeOH (3.5 ml). Se burbujeó hidrógeno en la suspensión durante 2 minutos y después la mezcla de reacción se agitó a 1 atm de hidrógeno durante 60 minutos. Después, se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla de reacción se filtró en Celite, el lecho se enjuagó con EtOAc (10 ml) y MeOH (10 ml) y después el filtrado se concentró al vacío. El producto crudo se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 30 g, mediante elución con un gradiente de 50 a 100 % de MeOH en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua) para obtener después de la coevaporación con agua (2 x 5 ml) y liofilización (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(8-isopropilimidazo[1,2-a]piridin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (48 mg, 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (br. s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.96 (br. s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.03 - 6.96 (m, 1H), 6.76 (br. s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.05 (m, 1H), 4.67 - 4.30 (m, 2H), 4.23 - 4.09 (m, 1H), 3.69 (br. s, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 7H), 1.55 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 6H), 0.59 (s, 9H). 1 faltante labile proton. ESI-MS *m/z* calc. 666.2988, encontrada 667.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.17 minutos; método de LC J.

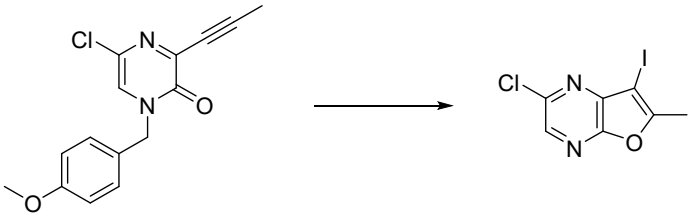
Ejemplo 48: Preparación del Compuesto I-26

Etapa 1: 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-prop-1-inil-pirazin-2-ona



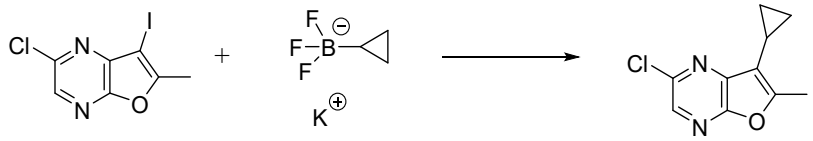
A una solución de 1-bromopropeno (6.4 g, 52.903 mmol) en THF seco (150 ml) se añadió *n*-BuLi (50 ml de 1.5 M, 75.000 mmol) -78ºC y la mezcla se agitó durante 20 min a -78 ºC. Después la mezcla se calentó a 0 ºC y agua (2.00 g, 2 ml, 111.02 mmol) y después la mezcla se agitó durante 5 min a esta temperatura. Después se añadieron 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (5 g, 17.536 mmol), $PdCl_2(PPh3)_2$ (1.5 g, 2.1371 mmol), CuI (400 mg, 2.1003 mmol) y TEA (30 ml) y la mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se mantuvo durante la noche. La mezcla oscura se diluyó con 300 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una fina capa de gel de sílice. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo en hexano 10-40 %) para dar 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-prop-1-inil-pirazin-2-ona (3.8 g, 71 %) como un sólido marrón. ESI-MS *m/z* calc. 288.06656, encontrada 289.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.4 minutos; método de LC D.

Etapa 2: 2-cloro-7-yodo-6-metil-furo[2,3-b]pirazina



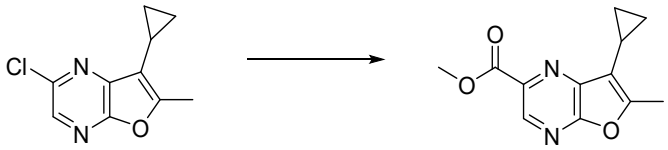
A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-prop-1-inil-pirazin-2-ona (3.8 g, 13.161 mmol) en DCM seco (150 ml), se añadió una solución de yodo (3.51 g, 0.7120 ml, 13.829 mmol) en DCM seco (100 ml) durante 30 min a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min adicionales. Una vez completada la reacción, se evaporó el solvente y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice (del 5 % al 10 % de acetato de etilo en hexano). Las fracciones colectadas que contienen la sustancia objetivo se combinaron y evaporaron. El residuo se trituró con hexano (25 ml) durante 2 horas. El precipitado se filtró y se lavó con hexano (25 ml) para dar 2-cloro-7-yodo-6-metil-furo[2,3-b]pirazina (2.91 g, 75 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 2.67 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 293.90567, encontrada 295.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.34 minutos; método de LC H.

Etapa 3: 2-cloro-7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina



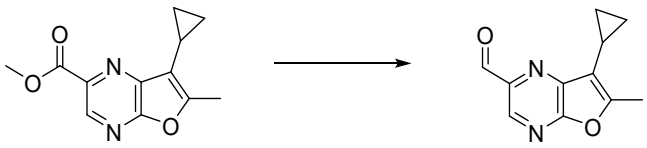
A un vial de microondas se añadió 2-cloro-7-yodo-6-metil-furo[2,3-b]pirazina (1 g, 3.3959 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (500 mg, 3.3789 mmol), Cs_2CO_3 (3.4 g, 10.435 mmol), Xantphos (140 mg, 0.2420 mmol), $PdOAc_2$ (40 mg, 0.1782 mmol) y THF (24 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 15 minutos y la mezcla de reacción se calentó a 160 ºC durante 30 min. Después la reacción se enfrió hasta ta y se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), después se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo 5-20 % en hexanos) para dar 2-cloro-7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina (510 mg, 58 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 208.04034, encontrada 209.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.62 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-cloro-7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina (710 mg, 3.4029 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (270 mg, 0.3306 mmol) y TEA (1.6698 g, 2.3 ml, 16.502 mmol) en MeOH (40 ml) en una bomba de acero equipada con agitador mecánico se purgó tres veces con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (610 mg, 73 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.92 – 1.78 (m, 1H), 1.22 – 1.13 (m, 2H), 1.09 – 0.97 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 232.0848, encontrada 233.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.63 minutos; método de LC D.

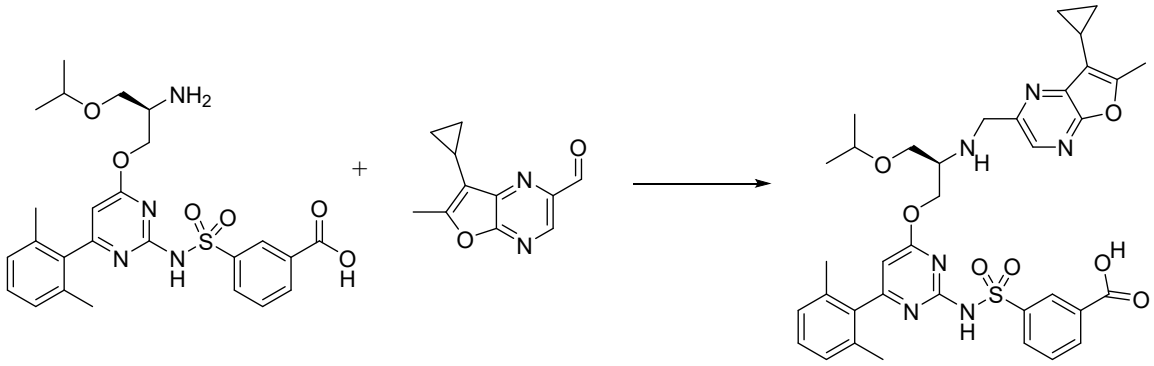
Etapa 5: 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído



A una solución agitada de 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (600 mg, 2.5836 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIBAL en DCM (4.4 ml de 1 M, 4.4000 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con MeOH (1 ml) y

agua (1 ml) y se concentró al vacío. Después se añadió DCM (20 ml) al residuo y la masa se filtró a través de zeolita. La torta se lavó con DCM (20 ml). La capa orgánica del filtrado se separó y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (sílice, 20 g, cargada con DCM, eluida con acetato de etilo al 70 % en hexanos). Las fracciones del producto deseado se combinaron y concentraron al vacío para dar 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (490 mg, 94 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.88 – 1.80 (m, 1H), 1.31 – 1.25 (m, 2H), 1.07 – 1.00 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 202.07423, encontrada 203.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos; método de LC H.

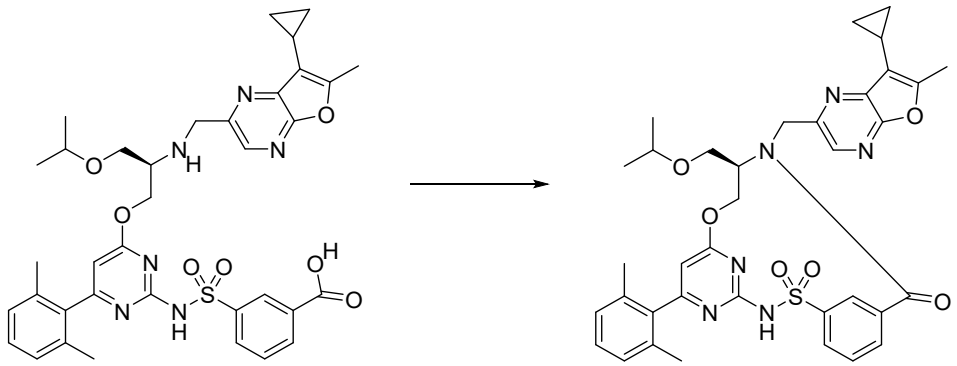
Etapa 6: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.09074 mmol), 7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (19.3 mg, 0.09545 mmol), DCM anhidro (0.65 ml) y ácido acético (0.006 ml, 0.1055 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.03 ml, 0.1722 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (sal sódica) (183.5 mg, 0.8658 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min). Las fracciones puras se colectaron, se extrajeron con EtOAc, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41.1 mg, 58 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z*

calc. 700.26794, encontrada 701.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos. ESI-MS *m/z* calc. 700.26794, encontrada 701.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos; método de LC A.

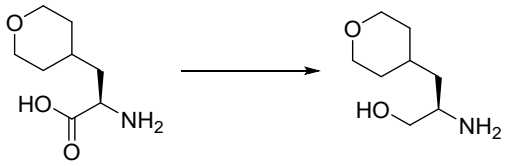
Etapa 7: (11*R*)-12-[(7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaeno -13-ona (Compuesto I-26)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41.1 mg, 0.05240 mmol) se combinó con CDMT (17.4 mg, 0.09910 mmol) en DMF (4.1 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.02 ml, 0.1819 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-12-[(7-ciclopropil-6-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (22.0 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 - 8.64 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.83 - 7.79 (m, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.65 - 3.56 (m, 2H), 3.44 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.09 (s, 6H), 2.01 (s, 1H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.33 - 1.18 (m, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.04 - 1.02 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos; método de LC A.

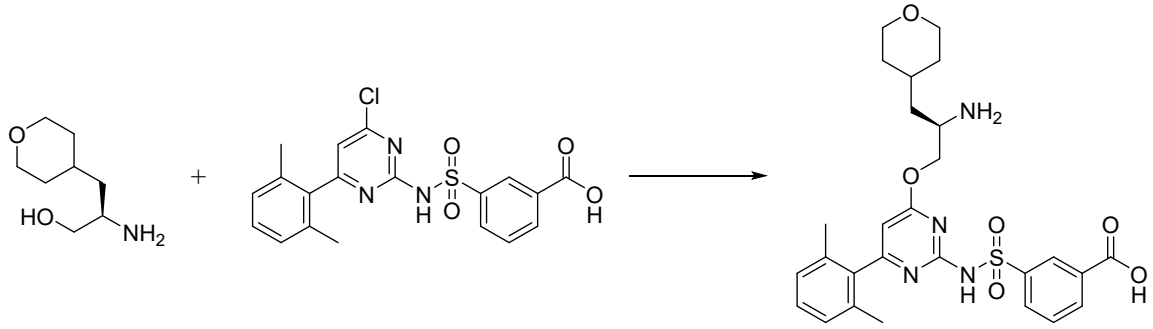
Ejemplo 49: Preparación del Compuesto I-30

Etapa 1: (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propan-1-ol



A una solución del ácido (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propanoico (sal de clorhidrato) (3 g, 14.308 mmol) en THF (30 ml) se añadió gota a gota BH_3.DMS en THF (24 ml de 2 M, 48.000 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 20 min. Se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de MeOH (40 ml). Se eliminaron los volátiles y el residuo crudo se colectó en HCl 1 M (50 ml) y se lavó con éter dietílico (3 x 50 ml). La capa acuosa se concentró y se mezcló con IPA (10 ml). La mezcla se concentró nuevamente y se mezcló con IPA (10 ml) 2 veces más para dar (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.3 g, 81 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 159.6 $(M+0)^+$; tiempo de retención: 0.76 minutos; método de LC E.

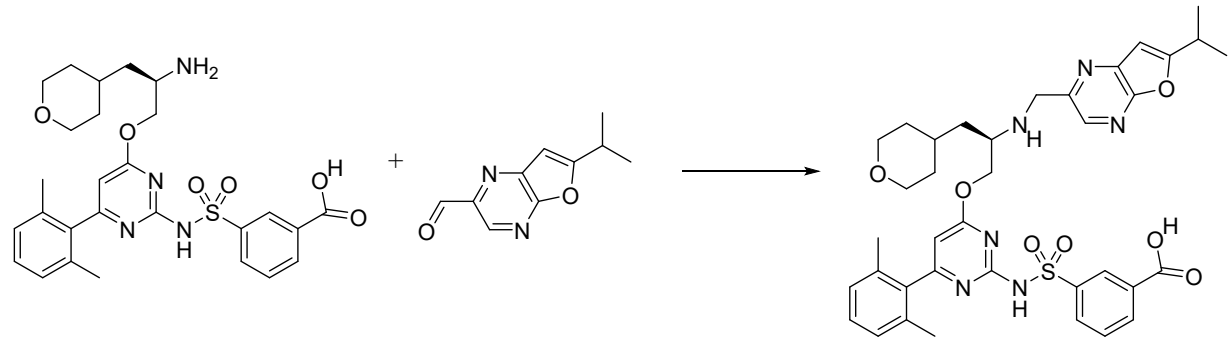
Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.6 g, 6.2221 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.5 g, 7.2821 mmol) en THF anhidro (30 ml) se añadió tBuONa (2.7 g, 28.095 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1 N (50 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexano 1:1 (20 ml) para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclobutoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (729 mg, 64 %) como un

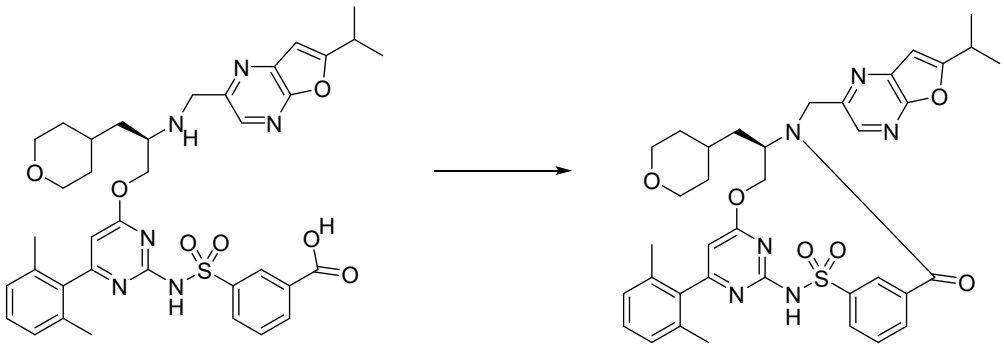
sólido blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.45 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (dd, *J* = 15.1, 7.8 Hz, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 4.34 (dd, *J* = 11.7, 2.9 Hz, 1H), 4.15 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.60 (s, 1H), 3.26 (d, *J* = 12.9 Hz, 2H), 1.97 (s, 6H), 1.66 – 1.57 (m, 3H), 1.57 – 1.45 (m, 2H), 1.18 – 1.13 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 540.2043, encontrada 541.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos; método de LC H.

Etapa 3: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropirano-4-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-4-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40 mg, 0.06931 mmol) y 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (13.2 mg, 0.06940 mmol) en diclorometano anhidro (300 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol), en ese orden, en 0 °C bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (52 mg, 0.2454 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido blanco ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropiran-4-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (33mg, 63 %). ESI-MS *m/z* calc. 714.28357, encontrada 715.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.34 minutos; método de LC A.

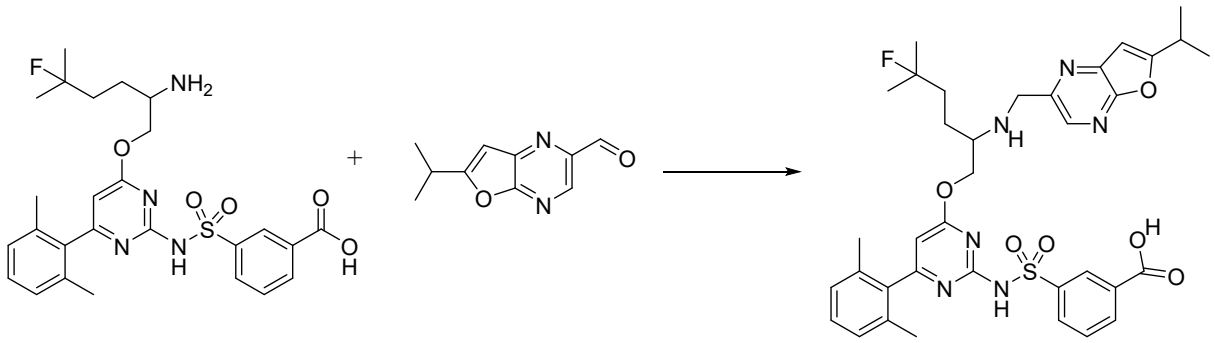
Etapa 4: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-30)



A una solución agitada del ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropiran-4-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (33 mg, 0.04392 mmol) en DMF anhidro (1.6 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (13 mg, 0.07404 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (35 µl, 0.3183 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto como un sólido blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-4-ilmetil)-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (20 mg, 63 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 10.9 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 3.90 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.77 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.33 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.83 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.55 - 1.42 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.34 - 1.22 (m, 1H), 0.97 - 0.75 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.86 minutos; método de LC A.

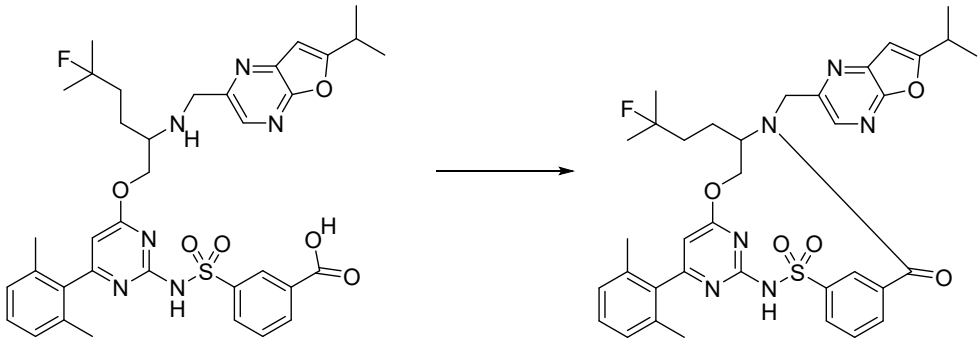
Ejemplo 50: Preparación del Compuesto I-36 y el Compuesto I-37

Etapa 1: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[5-fluoro-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5-metil-hexoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-(2-amino-5-fluoro-5-metil-hexoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (84.8 mg, 0.1388 mmol), 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (27.6 mg, 0.1444 mmol), DCM anhidro (1000 µl), ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIEA (90 µl, 0.5167 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (105 mg, 0.4954 mmol) y la reacción se agitó durante 1.5 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-50 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco el ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[5-fluoro-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5-metil-hexoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (52.0 mg, 51 %). ESI-MS *m/z* calc. 704.27924, encontrada 705.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos; método de LC A.

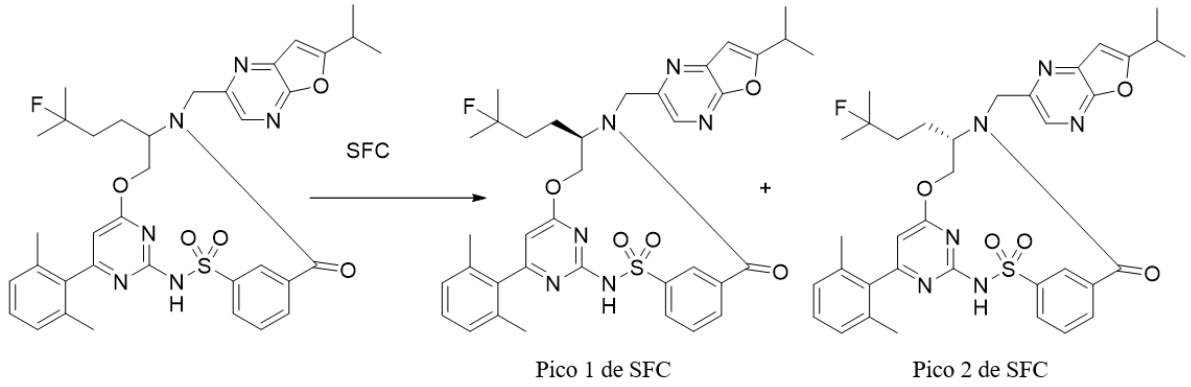
Etapa 2: 6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[5-fluoro-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5-metil-hexoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (52.0 mg, 0.07015 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (33 mg, 0.1880 mmol) y DMF (2.0 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (52 µl, 0.4730 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró

y purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco 6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3- fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (31.3 mg, 65 %), ESI-MS *m/z* calc. 686.2687, encontrada 687.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos; método de LC A.

Etapa 3: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 1 de SFC, Compuesto I-36 y (11*S*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 2 de SFC, Compuesto I-37

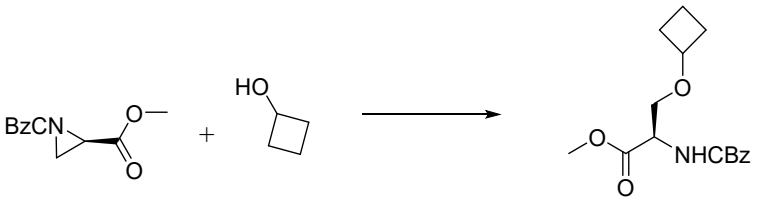


6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona racémica (31.3 mg, 0.04557 mmol) se sometió a separación por SFC (columna ChiralCel OD (21.2 x 250 mm, 5 μM) a 40 °C, fase móvil de MeOH al 27 % (+ NH_3 20 mM), modo isocrático, flujo de 70 ml/min, concentración de muestra de 30 mg/ml en metanol, volumen de inyección de 325 μl, presión de 197 bar). Las fracciones colectadas proporcionaron dos picos mediante análisis de columna quiral. El primer pico que eluyó en la columna OD produjo el material que después se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para producir un sólido blanco (pico 1 de SFC) (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (6.0 mg, 38 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.11 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42

(s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.43 - 5.28 (m, 2H), 4.36 - 4.22 (m, 2H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.91 - 1.79 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.29 (dd, *J* = 21.3, 4.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 686.2687, encontrada 687.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. El segundo pico que eluyó en la columna OD produjo el material que después se concentró y purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para producir un sólido blanco (pico 2 de SFC) (11*S*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(3-fluoro-3-metil-butil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (5.7 mg, 36 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.42 – 5.31 (m, 2H), 4.35 – 4.22 (m, 2H), 4.13 – 4.02 (m, 1H), 3.24 – 3.09 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.91 – 1.79 (m, 2H), 1.62 – 1.53 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.32 (d, *J* = 4.3 Hz, 3H), 1.27 (d, *J* = 4.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 686.2687, encontrada 687.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 51: Preparación del Compuesto I-49 y el Compuesto I-50

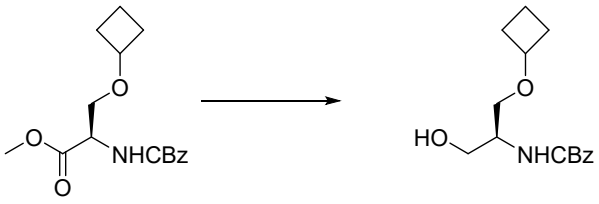
Etapa 1: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclobutoxi)propanoato de metilo



A una solución de (2*R*)-aziridina-1,2-dicarboxilato de *O*1-bencilo *O*2-metilo (2 g, 8.5021 mmol) y ciclobutanol (2.2925 g, 2.5 ml, 31.794 mmol) en DCM anhidro (20 ml) se añadió dietil eterato de trifluoruro de boro (115.00 mg, 0.1 ml, 0.8103 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con agua (50 ml) y DCM (50 ml). Dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 40 % en hexano para proporcionar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclobutoxi)propanoato de metilo (1.83 g, 63 %) como sólido blanco.^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 – 7.30 (m, 5H), 5.63 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.48 (dt, *J* = 8.6, 3.1 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 3.78 (s, 1H), 3.57 (dd, *J* = 9.0, 3.3 Hz, 1H), 2.21 –

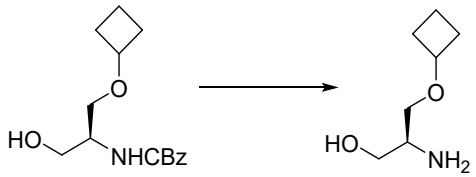
2.09 (m, 2H), 1.95 –1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.61 (m, 1H), 1.56 – 1.40 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 307.14197, encontrada 308.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.98 minutos; método de LC E.

Etapa 2: *N*-[(1*S*)-1-(ciclobutoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo



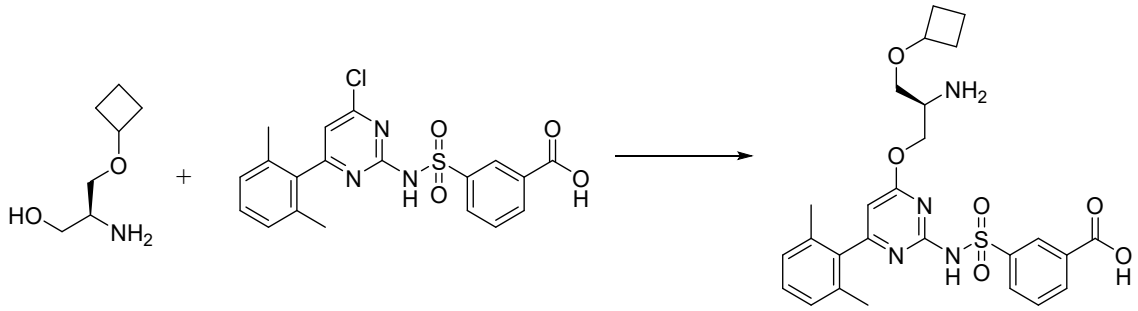
A una solución de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclobutoxi)propanoato de metilo (1.83 g, 5.9543 mmol) en una mezcla de solventes de THF (18 ml) y metanol (7 ml) se añadió borohidruro de sodio (592 mg, 15.648 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 horas. El residuo se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con salmuera (30 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0 a 30 % de acetona en hexano para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-(ciclobutoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (1.34 g, 69 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo) δ 7.41 – 7.32 (m, 5H), 5.13 (s, 2H), 3.97 – 3.64 (m, 4H), 3.62 – 3.44 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.70 (m, 1H), 1.55 – 1.43 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 279.14706, encontrada 280.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos; método de LC E.

Etapa 3: (2*S*)-2-amino-3-(ciclobutoxi)propan-1-ol



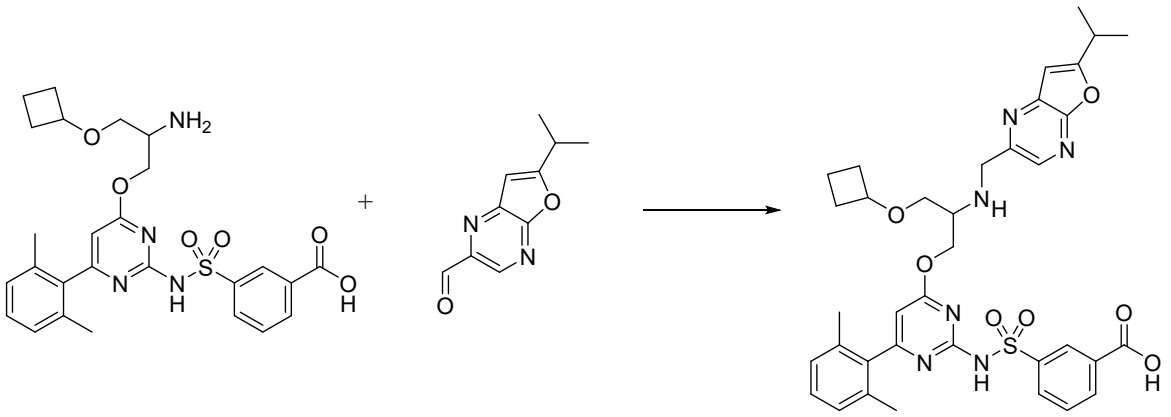
A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(ciclobutoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (100 mg, 0.3769 mmol) en acetato de etilo (2 ml) se añadió Pd/C al 10 % (41 mg, 10 % p/p, 0.0385 mmol). La reacción se hidrogenó en 1 atm de hidrógeno gaseoso durante 3 horas. El catalizador se eliminó por filtración a través de una almohadilla de Celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar (2*S*)-2-amino-3-(ciclobutoxi)propan-1-ol (80 mg, 73 %) como un gel transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.8, 4.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 15.6, 9.4, 5.5 Hz, 2H), 3.11 – 3.01 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 2H), 1.59 – 1.35 (m, 1H), 1.35 – 1.30 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 145.11028, encontrada 145.1 $(M+0)^+$; tiempo de retención: 0.95 minutos; método de LC E.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-Amino-3-(ciclobutoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



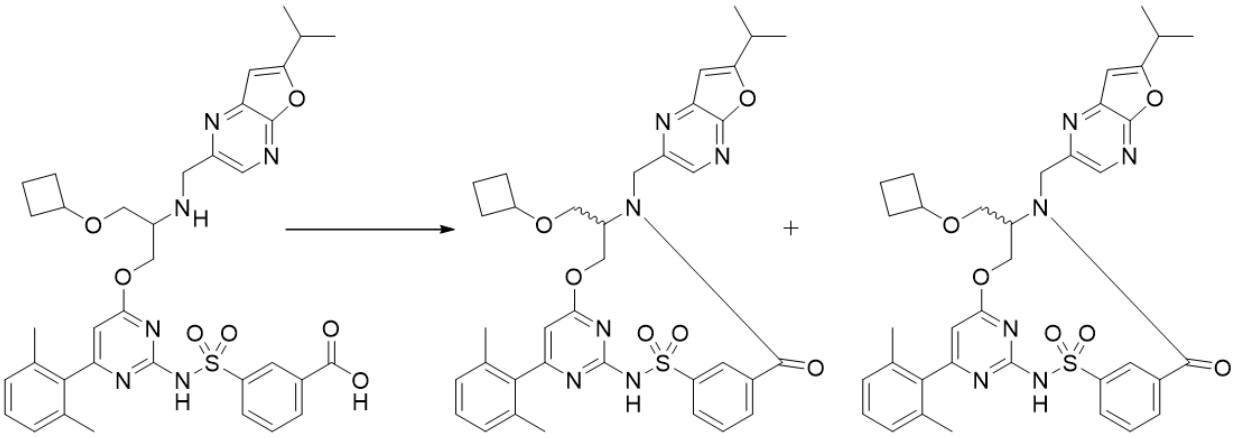
A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.06 g, 2.5367 mmol) y (2*S*)-2-amino-3-(ciclobutoxi)propan-1-ol (300 mg, 1.9628 mmol) en THF anhidro (7.5 ml) se añadió tBuONa (1.4 g, 14.568 mmol) a ta. La reacción se agitó a ta durante 1 hora. La reacción se inactivó con HCl 1 N (30 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se trituró con acetato de etilo y hexano 1:1 (20 ml) y el residuo se purificó por HPLC de fase inversa (tampón A: agua tamponada con HCl 5 mM; tampón B: ACN al 100 %, elución del 20 al 65 % durante un gradiente de 40 min) para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclobutoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (729 mg, 64 %) como un sólido blanquecino que contiene aproximadamente 20 % del enantiómero opuesto. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 8.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 – 7.16 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 4.49 – 4.20 (m, 2H), 4.03 – 3.88 (m, 1H), 3.76 – 3.60 (m,1H), 3.57 – 3.49 (m, 1H), 3.48 – 3.38 (m, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 2H), 1.98 (s, 6H), 1.91 – 1.78 (m, 2H), 1.67– 1.57 (m, 1H), 1.57 – 1.35 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 526.1886, encontrada 527.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[3-(ciclobutoxi)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, se combinaron el ácido 3-[[4-[2-amino-3-(ciclobutoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (90 mg, 0.1598 mmol, ~80:20 mezcla de enantiómeros) y 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (33 mg, 0.1735 mmol) en DCM (1 ml). Se añadió ácido acético glacial (14 µl, 0.2462 mmol). La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de DIEA (70 µl, 0.4019 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (102 mg, 0.4813 mmol). Se continuó agitando a 0 ºC durante 30 minutos. La reacción se inactivó con la adición de metanol y HCl acuoso 1 M. Después de la filtración, la purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) dio el ácido 3-[[4-[3-(ciclobutoxi)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (87 mg, 74 %) como un sólido ligeramente beige. ESI-MS *m/z* calc. 700.26794, encontrada 701.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.18 minutos; método de LC A.

Etapa 6: 11-(ciclobutoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 1 de SFC, Compuesto I-49, y 11-(ciclobutoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 2 de SFC, Compuesto I-50



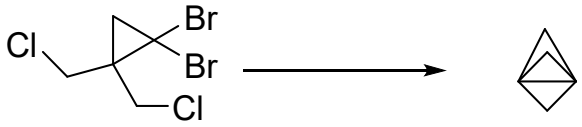
Pico 1 de SFC Pico 2 de SFC

En un vial de 4 ml, se combinaron ácido 3-[[4-[3-(ciclobutoxi)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (87 mg, 0.1180 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (31 mg, 0.1766 mmol) en DMF (900 µl). La solución se enfrió antes de la adición de 4-metilmorfolina (65 µl, 0.5912 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) dio un sólido ligeramente amarillo (65 mg). Los enantiómeros se separaron mediante SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralCel OD (21.2 x 250 mm, 5 µm) a 50 °C. La fase móvil fue MeOH al 20 % (NH_3 20 mM), 80 % CO2 a un flujo de 70 ml/min. La concentración de la muestra fue de 26 mg/ml en metanol, volumen de inyección de 500 µl con una presión de salida de 154 bar, longitud de onda de detección de 210 nm. Esto proporcionó 11-(ciclobutoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (32.0 mg, 78 %) como pico 1, ^{1}H RMN (400 MHz, Cloroformo-*d)* δ 10.09 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 1H), 3.78 (p, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.48 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.16 (hept, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.06 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.52 - 1.43 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.39 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos, y proporcionó 11-(ciclobutoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1,14,8]nonadeca-

1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4.8 mg, 12 %) como Pico 2, ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos. Método de LC A.

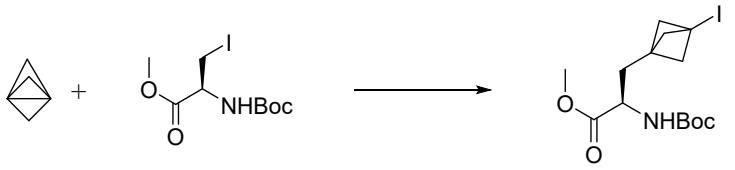
Ejemplo 52: Preparación del Compuesto I-52

Etapa 1: Triciclo[1.1.1.01,3]pentano



Se añadió lentamente MeLi (solución en éter dietílico) (48 ml de 1.6 M, 76,800 mmol) a una solución de 1,1-dibromo-2,2-bis(clorometil)ciclopropano (10 g, 33.691 mmol) en éter dietílico (25 ml) durante 1 h manteniendo la temperatura de reacción interna entre -50 y -60 °C. Después la mezcla de reacción se calentó hasta 0 °C y se agitó a esta temperatura durante 30 min. El matraz de reacción se unió a un tubo doblado equipado con un adaptador de vacío y un matraz receptor. El sistema se colocó al vacío mediante el uso de un aspirador de vacío de agua y la mezcla de reacción se destiló en el matraz receptor que se enfrió con nitrógeno líquido mientras se mantenía el matraz de destilación a alrededor de 0 °C con un baño de agua helada para proporcionar una solución destilada que contenía aproximadamente 3.5 % de triciclo[1.1.1.01,3]pentano (53 g, 83 %) como solución transparente ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.96 (s, 6H) en éter dietílico. Esta solución se usó directamente en la siguiente reacción sin purificación adicional.

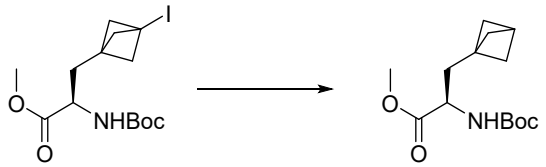
Etapa 2: (2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-(3-yodo-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoato de metilo



El (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-yodo-propanoato de metilo (3 g, 9.1149 mmol) se disolvió en una solución de triciclo[1.1.1.01,3]pentano (en DCM) (53 g, 28.063 mmol) del experimento anterior y después trietilborano (en hexanos) (1.1 ml de 1 M, 1.1000 mmol). Esta mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en 50 g de columna C_{18} gold RediSep Rf mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-yodo-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoato de metilo (1.64 g, 45 %) como un aceite transparente que cristalizó al reposar. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.37 - 4.23 (m, 1H),

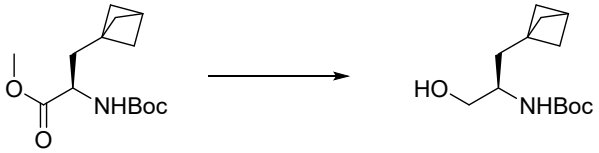
3.74 (s, 3H), 2.31 - 2.21 (m, 6H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.7, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H) ESI-MS m/z calc. 395.0594, encontrada 296.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos, junto con una muestra de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-yodo-1-biciclo[1.1.1]pentanil) propanoato de metilo de menor pureza (1.63 g, 35 %) aceite de color amarillo que cristalizó en reposo ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.36 - 4.25 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 6H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 395.0594, encontrada 296.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos; método de LC I.

Etapa 3: (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo



Se añadió gota a gota trietilborano (en hexanos) (0.5 ml de 1 M, 0.5000 mmol) a una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-yodo-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoato de metilo (1.64 g, 4.1287 mmol), 2,6-lutidina (1.288 g, 1.4 ml, 12.020 mmol) y tris(trimetilsilil)silano (3.0628 g, 3.8 ml, 12.317 mmol) en THF anhidro (9 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante el fin de semana. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice con una columna de 40 g mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo al 0 % al 50 % en heptanos para proporcionar (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanilo)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (766 mg, 65 %) como un polvo amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.94 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.83 - 1.69 (m, 7H), 1.45 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 269.16272, encontrada 170.2 (M-99)+; tiempo de retención: 1.91 minutos; método de LC L.

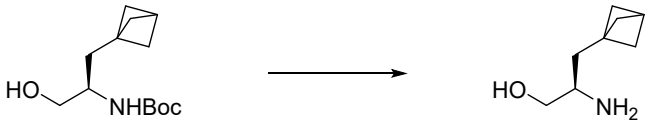
Etapa 4: *N*-[(1R)-1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo



Se añadió $LiBH_4$ (350 mg, 16.067 mmol) a una solución de (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)propanoato de metilo (1.46 g, 5.1497 mmol) en THF (15 ml) mantenido a 0 °C con un baño de agua con hielo. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 30 min y después se dejó calentar y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada

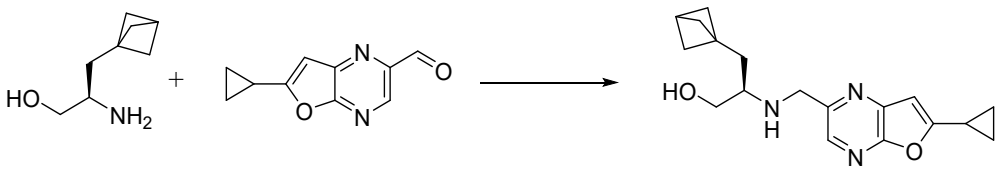
de cloruro de amonio (15 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 20 minutos a 0 °C, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar material crudo y parcialmente inactivado. Una muestra de este material *N*-[(1*R*)-1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (100 mg, 7 %) (polvo blanco) se guardó y se apartó. ESI-MS *m/z* calc. 241.1678, encontrada 264.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.73 minutos. El resto del material crudo se disolvió de nuevo en DCM (50 ml) y se lavó con HCl acuoso 0.2 M (50 ml) hasta que dejó de desprenderse gas hidrógeno. La fase acuosa se separó, se lavó con DCM (50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (1.15 g, 88 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.55 (br. s., 1H), 3.75 - 3.58 (m, 2H), 3.56 - 3.47 (m, 1H), 2.59 - 2.34 (m, 2H), 1.78 - 1.70 (m, 6H), 1.65 (dd, *J* = 14.7, 4.9 Hz, 1H), 1.53 (dd, *J* = 14.7, 8.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 241.1678, encontrada 264.2 (M+23)+; nulo (M-)+; tiempo de retención: 1.73 minutos; método de LC J.

Etapa 5: (2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol



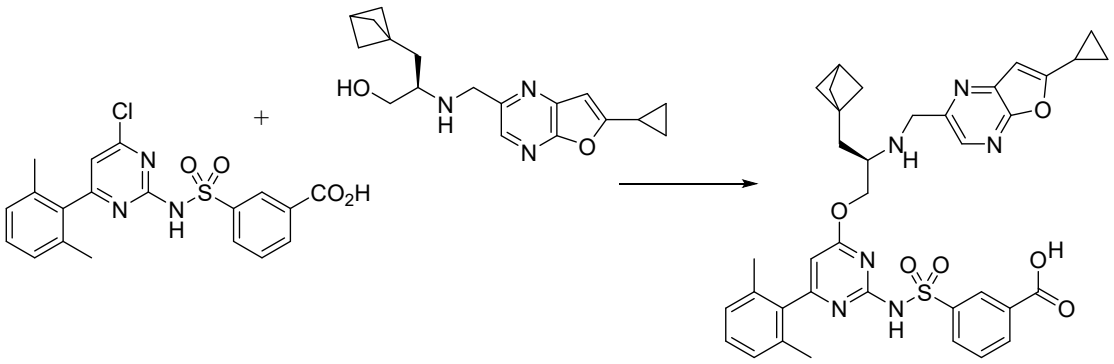
Se añadió *N*-[(1*R*)-1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (1.15 g, 4.4794 mmol) en pequeñas porciones a una solución de HCl (en dioxano) (40 ml de solución 4 M, 160.00 mmol) agitando a temperatura ambiente y después se dejó a esta temperatura durante 1 hora. La reacción de la mezcla fue concentrada a presión reducida. El residuo resultante se trituró en THF anhidro (20 ml), se filtró y se lavó con más THF (2x 5 ml). El sólido resultante se secó a alto vacío durante 1 h para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil) propan-1-ol (sal de clorhidrato) (730 mg, 87 %) como un polvo blanco ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br. s., 3H), 5.31 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.62 (dt, *J* = 11.7, 3.7 Hz, 1H), 3.39 (dt, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 1.78 - 1.61 (m, 8H). ESI-MS *m/z* calc. 141.11537, encontrada 142.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.57 minutos; método de LC I.

Etapa 6: (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propan-1-ol



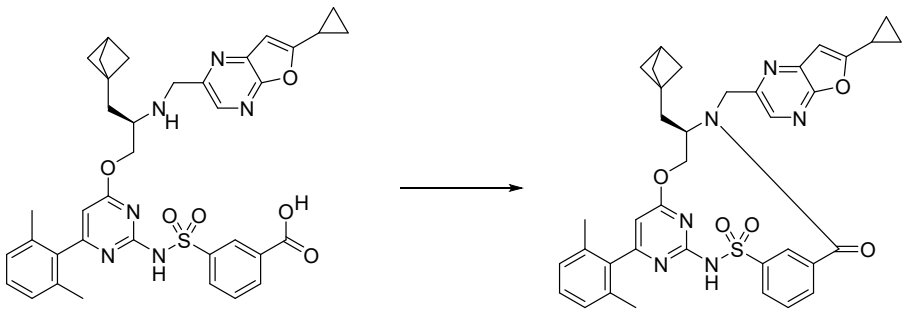
Se añadió DIEA (200 µl, 1.148 mmol) a una suspensión de (2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (182 mg, 1.024 mmol) y 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (193 mg, 1.026 mmol) en DCE (2.7 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos hasta que se disolvieron todos los sólidos. Se añadió ácido acético (70 µl, 1.231 mmol). Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento y se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (400 mg, 1.887 mmol) en 3 porciones iguales. Después de 5 min, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió gota a gota HCl acuoso (3.4 ml de 1 M, 3.400 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente antes de enfriarla en un baño de agua con hielo. Se añadió lentamente gota a gota NaOH acuoso (750 mg del 50 % p/p, 9.376 mmol). La mezcla se vertió en un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar un aceite de color naranja. El material se disolvió en DCM (50 ml), se filtró en una almohadilla de celite. El material se trituró en 8 ml de heptano caliente (90 °C) durante 10 minutos. La suspensión se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se trituró y agitó adicionalmente durante 30 min. El sólido se colectó por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de heptano. El secado al vacío proporcionó (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propan-1-ol (215 mg, 64 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.08 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 2H), 3.69 (dd, *J* = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 11.0, 6.0 Hz, 1H), 2.84 - 2.72 (m, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.15 - 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 2H), 1.72 (s, 6H), 1.68 (dd, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 14.6, 6.7 Hz, 1H), 1.19 - 1.11 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 313.17902, encontrada 314.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.42 minutos; método de LC B.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-Biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El (2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propan-1-ol (212 mg, 0.6765 mmol), ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (287 mg, 0.6868 mmol) se combinaron en THF anhidro (2 ml) en un vial purgado con nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se volvió homogénea (10 minutos). Se añadió *terc*-butóxido de sodio (335 mg, 3.486 mmol) en una sola porción y la reacción se volvió cálida al tacto. Se continuó agitando sin calentamiento externo durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de agua con hielo y agua y después se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución acuosa de HCl (8 ml de 1 M, 8.000 mmol). Se añadieron salmuera (5 ml) y acetato de etilo (15 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 2 veces adicionales con acetato de etilo (10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. La solución se concentró al vacío (baño de agua a 50 °C) hasta que comenzaron a formarse sólidos. La suspensión resultante se diluyó ligeramente con acetato de etilo y se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Después de agitar durante 40 minutos, los sólidos se colectaron por filtración y se lavaron con acetato de etilo frío, para dar después del secado, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (362 mg, 72 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (s, 2H), 9.49 (s, 2H), 8.47 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 3H), 4.30 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.07 - 1.91 (m, 9H), 1.75 - 1.63 (m, 6H), 1.22 - 1.18 (m, 2H), 1.11 - 1.06 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 694.2573, encontrada 695.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.57 minutos; método de LC B.

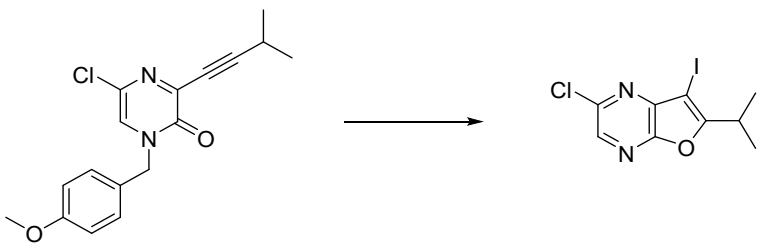
Etapa 8: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenilo)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16 -hexaen-13-ona (Compuesto I-52)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenilo)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (362 mg, 0.4950 mmol) se combinó con CDMT (108 mg, 0.6151 mmol) en DMF anhidro (40 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (330 µl, 3.002 mmol) y la mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras se derretía el hielo, agitando durante un total de 18 horas. Después se eliminaron los volátiles a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos). Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se diluyeron ligeramente con salmuera y se extrajeron 2 veces con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, después se secaron en sulfato de sodio para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (233.3 mg, 66 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.25 - 4.13 (m, 2H), 4.01 (tt, *J* = 11.3, 3.6 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.6, 3.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 7H), 1.20 - 1.12 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 676.24677, encontrada 677.5 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos; método de LC A.

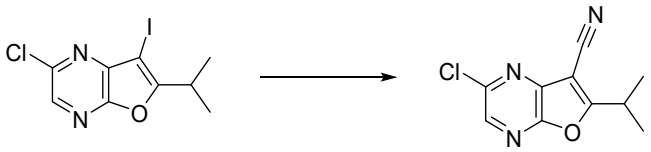
Ejemplo 53: Preparación del Compuesto I-53

Etapa 1: 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina



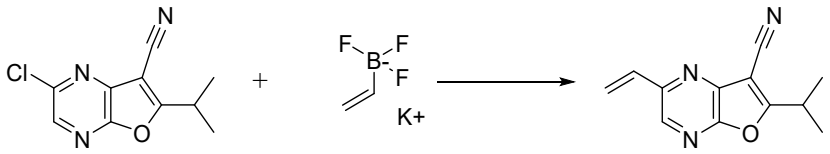
A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona (1.39 g, 4.3879 mmol) en DCM seco (28 ml), se añadió lentamente yodo (1.4 g, 5.5160 mmol) en DCM (28 ml) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó y el residuo se sometió a cromatografía en columna de gel de sílice en 0 % a 10 % de acetato de etilo en hexanos. Las fracciones colectadas se combinaron y concentraron. El residuo se trituró con hexano (10 ml) durante 30 minutos. El precipitado se filtró y se lavó con hexano para dar 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (1.1 g, 74 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.15 (s, 1H), 3.43 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 321.93698, encontrada 323.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.14 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo



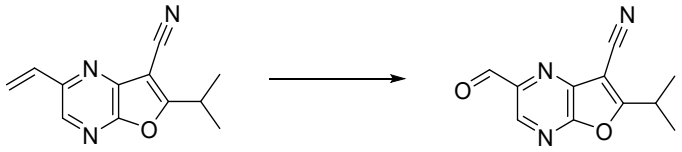
En atmósfera de argón, a un vial de microondas que contenía 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (100 mg, 0.3100 mmol) y CuCN (55 mg, 0.6141 mmol) se añadió DMF seco (0.400 ml) y la mezcla se calentó a 130 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se calentó adicionalmente a 130 °C durante 2 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió HCl 1 M (5 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (2 x 65 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y se eluyó con EtOAc al 0-7 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (20 mg, 29 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.32 (s, 1H), 3.51 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, cloroformo-*d*) δ 178.21, 152.67, 147.06, 138.56, 137.86, 110.03, 90.23, 29.81, 20.26. ESI-MS *m/z* calc. 221.03558, encontrada 222.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.68 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 6-isopropil-2-vinil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo



Bajo argón, se añadieron 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-carbonitrilo (55 mg, 0.2481 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (66.5 mg, 0.4965 mmol) $Pd(PPh_3)_4$ (28.6 mg, 0.0247 mmol) y K_3correos$_4$ (158 mg, 0.7443 mmol) a un vial de microondas seguido de DMF desgasificado (0.5 ml). La mezcla se desgasificó adicionalmente con un rociado de argón durante 5 minutos, después se selló bajo argón y se calentó a 120 ºC en un reactor de microondas durante 45 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadieron agua y salmuera (1:1, 15 ml) y la reacción se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y se eluyó con EtOAc al 0-10 % en hexanos durante un gradiente de 40 min) para proporcionar 6-isopropil-2-vinil-furo[2,3- b]pirazina-7-carbonitrilo (15.5 mg, 29 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.30 (s, 1H), 6.92 (dd, *J* = 17.4, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.4, 1.1 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.8, 1.2 Hz, 1H), 3.49 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 213.09021, encontrada 214.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.75 minutos; método de LC D.

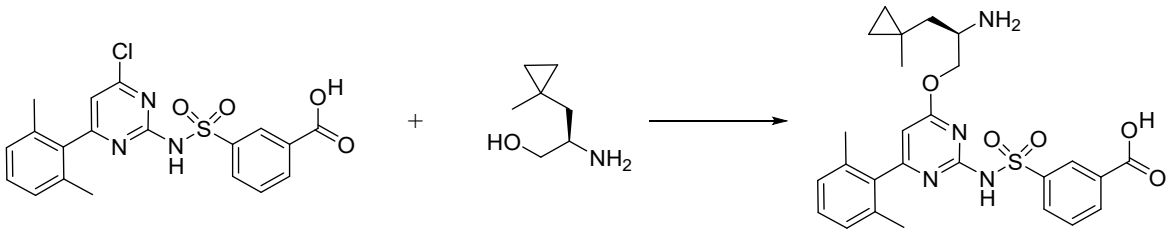
Etapa 4: 2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo



A una solución de 6-isopropil-2-vinil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (45 mg, 0.2110 mmol) en dioxano (0.450 ml) y agua (0.153 ml) se añadió piridina (33.252 mg, 0.034 ml, 0.4204 mmol), OsO_4 en tBuOH (0.085 ml de 2.5 % p/v, 0.0084 mmol) y después $NaIO_4$ (180 mg, 0.8415 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h y después se añadió OsO_4 adicional en tBuOH (0.540 ml de 2.5 % p/v, 0.0531 mmol), piridina (66.504 mg, 0.068 ml, 0.8408 mmol), dioxano (1 ml) y H2O (0.3 ml) a la pasta espesa. La reacción se agitó durante 4.5 h, se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con bicarbonato de sodio (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se lavó con salmuera (50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y se eluyó con EtOAc al 0-10 % en hexanos durante un gradiente de 45 min) para proporcionar 2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (18 mg, 39 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 3.56

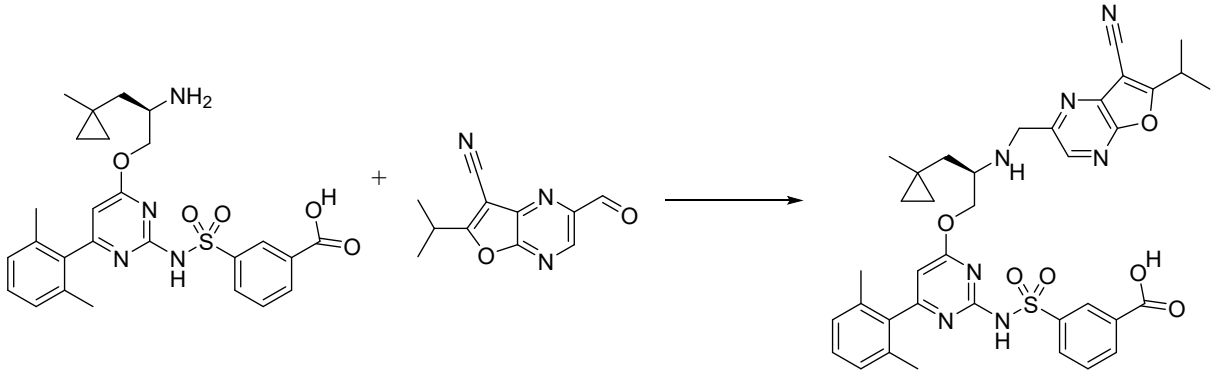
(hept, J = 7.0 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 215.06947, encontrada 216.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



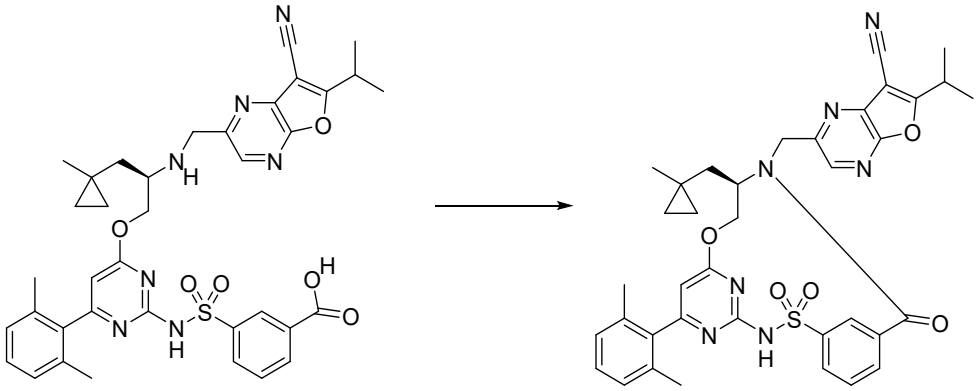
Una mezcla agitada del ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.60 g, 6.222 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.05 g, 6.338 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min. Después se añadió *terc*-butóxido de sodio (2.50 g, 26.01 mmol) de una vez (se observó exotermia leve). La mezcla heterogénea se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La reacción se inactivó mediante la adición de ácido clorhídrico frío (35 ml de 1.0 M, 35.00 mmol) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml). Se intentaron lavar los compuestos orgánicos combinados con salmuera (20 ml) y, en ese momento, algunos sólidos comenzaron a flotar en la capa orgánica. Después de eliminar la capa acuosa. la capa orgánica heterogénea se concentró a presión reducida para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (3.40 g, 99 %) como un sólido incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 510.1937, encontrada 511.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.05 minutos; método de LC A.

Etapa 6: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciano-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45 mg, 0.08226 mmol) y 2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (18 mg, 0.08364 mmol) en diclorometano anhidro (300 µL) se le añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (45 µl, 0.2584 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciano-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)irimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (38 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 709.26825, encontrada 710.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos; método de LC A.

Etapa 7: 2-[[(11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2,13-trioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-12-il]metil]-6-isopropil-furo[2,3- b] pirazina-7-carbonitrilo (Compuesto I-53)

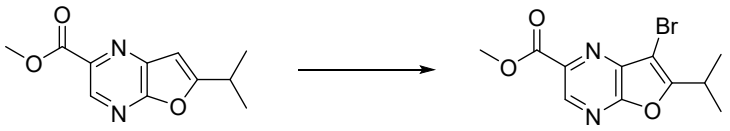


A una solución agitada del ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-ciano-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (38 mg, 0.05092 mmol) en DMF anhidro (1.7 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (14 mg, 0.07974 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (40 µl, 0.3638 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como

modificador) se obtuvo como un sólido blanco. 2-[[(11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2,13-trioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-12-il]metil]-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-7-carbonitrilo (21 mg, 59 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.57 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.2 Hz, 1H), 5.22 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 4.53 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.47 - 4.37 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 3.52 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.56 (s, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H), 0.37 - 0.29 (m, 1H), 0.29 - 0.20 (m, 1H), 0.19 - 0.09 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 691.2577, encontrada 692.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos; método de LC A.

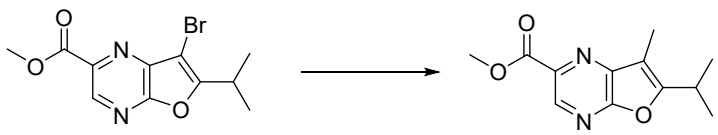
Ejemplo 54: Preparación del Compuesto I-62

Etapa 1: 7-bromo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (2.98 g, 13.532 mmol) en DMF (60 ml) a 0 ºC se añadió NBS (7.3 g, 41.015 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio (40 ml), se diluyó con EtOAc (200 ml), se lavó con una solución de bisulfato de sodio (80 ml), agua (3 x 80 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de 0- 40 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 7-bromo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (3.312 g, 82 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.05 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.49 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 297.9953, encontrada 299.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.73 minutos; método de LC E.

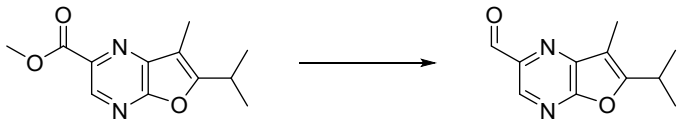
Etapa 2: 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



En atmósfera de argón, a un vial que contenía 7-bromo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1.0029 mmol) se añadió K_3PO_4 (638 mg, 3.0057 mmol), paladio

$(PPh_3)_4$ (115 mg, 0.0995 mmol) y trimetilboroxina (257.40 mg, 0.300 ml, 2.0504 mmol), DMF desgasificada (12 ml), seguido de agua desgasificada (3 ml). La mezcla se selló bajo argón y se calentó a 180 °C durante 30 minutos en un reactor de microondas. A la reacción se añadió NaOH 1 M (15 ml, hasta pH=10) y la fase acuosa se lavó con éter dietílico (25 ml), EtOAc (25 ml). La fase acuosa se acidificó con HCl 3 M (hasta pH=3), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se lavó con salmuera ácida (150 ml, pH = 3), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (260 mg) como un aceite ámbar. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.07 (s, 1H), 3.34 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). El residuo se disolvió en DMF (4 ml) y se añadió carbonato de potasio (416 mg, 3.0100 mmol), después MeI (426.36 mg, 0.187 ml, 3.0038 mmol) y la reacción se agitó durante 45 minutos. Se añadieron carbonato de potasio adicional (140 mg, 1.0130 mmol) y MeI (159.60 mg, 0.070 ml, 1.1244 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (15 ml, después de la adición pH = 7), se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con cloruro de amonio (15 ml), salmuera (2 x 100 ml), se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo (160 mg) se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y se eluyó con éter dietílico al 0-40 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (120 mg, 51 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.97 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.31 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 234.10045, encontrada 235.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.3 minutos; método de LC D.

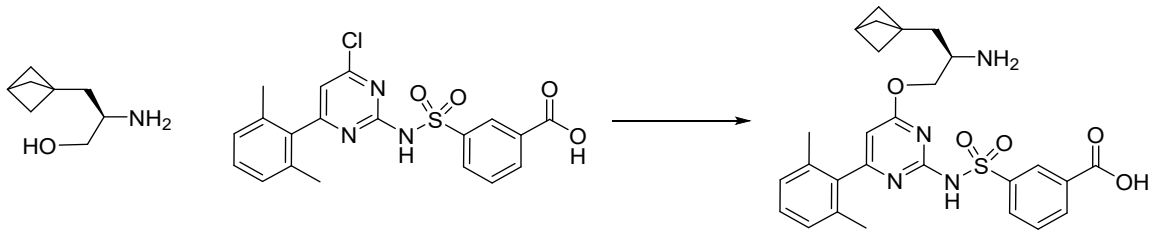
Etapa 3: 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído



Una solución de 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (384 mg, 1.6393 mmol) en DCM (5.8 ml) se enfrió en un baño de -78 °C y después se enfrió una solución. de DIBAL en DCM (3 ml de 1 M, 3.0000 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 2 h a -78 °C. La reacción se inactivó con una solución de MeOH-H_2O (1:1; 10 ml) a -78 °C y se calentó hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 1 h. La reacción se concentró al vacío. El residuo se diluyó con DCM (30 ml) y HCl 1 M (35 ml), la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (75 ml), se secaron en $MgSO_4$, se

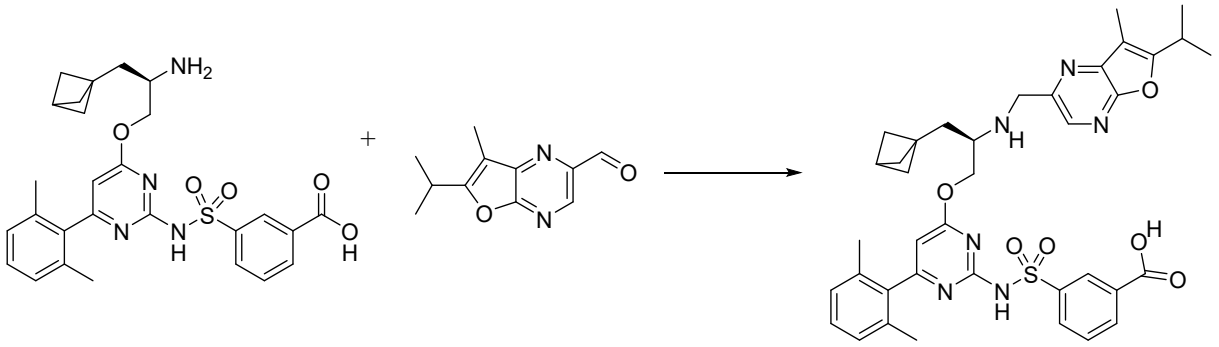
filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (293 mg, 85 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.22 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 3.33 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 204.08987, encontrada 205.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos; método de LC H.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-Amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



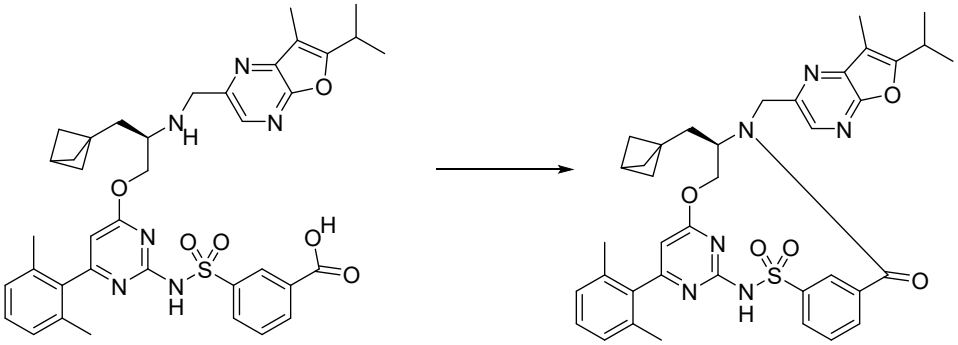
Se cargó un matraz secado a la llama bajo atmósfera de nitrógeno con (2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (505 mg, 2.7002 mmol), ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.3 g, 3.1110 mmol), DMF (5.8 ml) y MeTHF (58 ml). Esta suspensión se enfrió hasta 0 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (1.5 g, 15.608 mmol) y se dejó en agitación durante 5 min a esta temperatura. Después la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 30 min. Después, la mezcla se enfrió hasta 0 ºC y se diluyó con MeTHF (50 ml) y se inactivó con HCl 1 N enfriado con hielo (100 ml) mientras se agitaba vigorosamente. La fase acuosa se separó y se extrajo con MeTHF (3x50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en 100 g de C_{18} *ac. Columna RediSep* Rf gold mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua ácida (0.1 % de contenido de HCl) para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (1.254 g, 82 %) como un polvo blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 (br. s, 1H), 8.46 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.25 (br. s, 3H), 8.14 (dd, *J* = 14.1, 7.7 Hz, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.35 (dd, *J* = 11.7, 2.2 Hz, 1H), 4.16 (dd, *J* = 12.0, 6.6 Hz, 1H), 3.49 - 3.45 (m, 1H, overlap with water), 2.46 (s, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.01 (br. s, 6H), 1.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.75, 1.70 (ABq. *J*AB = 9.5 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 522.19366, encontrada 523.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.48 minutos; método de LC J.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-ilo)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (62 mg, 0.1102 mmol), 6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (24.0 mg, 0.1139 mmol), DCM anhidro (500 µl), ácido acético (16 µl, 0.2814 mmol) y DIEA (68 µl, 0.3904 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (82 mg, 0.3869 mmol) y la reacción se agitó durante 1.5 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-70 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco el ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (59.8 mg, 73 %). ESI-MS *m/z* calc. 710.28864, encontrada 711.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos. Método de LC A.

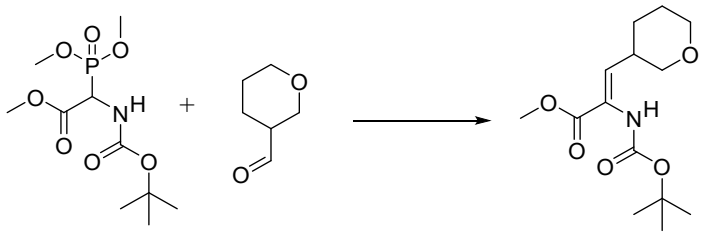
Etapa 5: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-62)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (59 mg, 0.07895 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (37 mg, 0.2107 mmol) y DMF (2.0 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (55 µl, 0.5003 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 14 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (38.5 mg, 70 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.09 (s, 1H), 8.81 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.16 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.33 - 3.20 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.81 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.56 (d, *J* = 9.1 Hz, 6H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 5.1 Hz, 6H), 0.89 - 0.76 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 55: Preparación del Compuesto I-66 y el Compuesto I-67

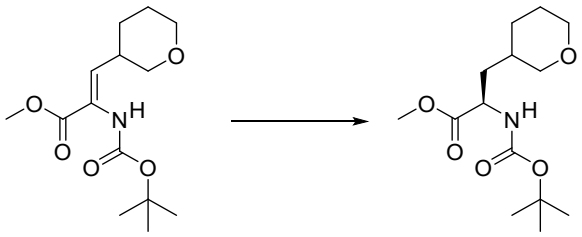
Etapa 1: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-prop-2-enoato de metilo



A un matraz que contenía tetrahidropiran-3-carbaldehído (8.08 g, 70.789 mmol) se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (20 g, 67.285 mmol), después THF (66 ml) y la mezcla se enfrió hasta -84 °C (N_2 líquido-EtOAc). Después se añadió gota a gota 1,1,3,3-tetrametilguanidina (15.514 g, 16.9 ml, 134.70 mmol) durante 1 minuto y la mezcla se calentó a 0 °C durante 2.5 h y después tetrahidropiran-3-carbaldehído (400 mg, 3.5044 mmol). La reacción se inactivó con cloruro de amonio (100 ml) a 0 °C, se diluyó con agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). La fase orgánica se lavó con agua (100 ml), salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío.El residuo se purificó por cromatografía

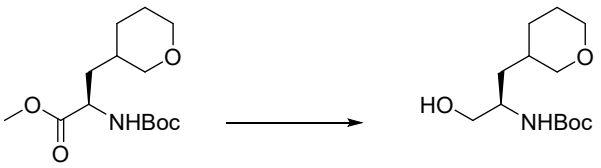
ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 220 g con benceno y se eluyó con 0-30 % de EtOAc en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-prop-2-enoato de metilo (19.2 g, 95 %) como cristales incoloros. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.33 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 6.05 – 5.90 (m, 1H), 3.88 – 3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.28 (dd, *J* = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 2.77 – 2.67 (m, 1H), 1.97 – 1.87 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 2H), 1.46 (s, 9H), 1.44 – 1.38 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 285.15762, encontrada 286.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.7 minutos; método de LC D.

Etapa 2: (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-propanoato de metilo



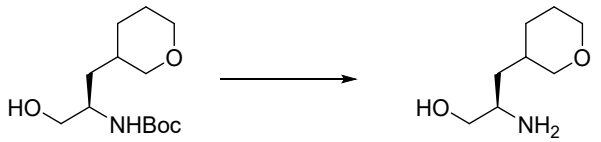
Una solución de (Z)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-prop-2-enoato de metilo (13.81 g, 48.399 mmol) en EtOH (166 ml) y dioxano (55 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 30 minutos, después el trifluorometanosulfonato de 1,2-bis [(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) [CAS# 136705-77-6] (434 mg, 0.6006 mmol) se pesó en una caja con guantes en un vial de centelleo de 20 ml, después se transfirió bajo nitrógeno en un recipiente rápidamente presurizado con gas hidrógeno (3.5 bar; 60 psi) y se ventiló 3 veces, después se presurizó nuevamente con gas hidrógeno (60 psi) y se hizo reaccionar en un agitador a presión durante 62 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se filtró a través de sílice (2.5 x 9 cm) y el filtro se enjuagó con EtOAc (5 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 220 g con benceno y se eluyó con acetona al 0-20 % en hexanos durante un gradiente de 60 min) para proporcionar (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-propanoato de metilo (13.21 g, 95 %) como un aceite incoloro que cristalizó al reposar. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.00 – 4.86 (m, 1H), 4.39 – 4.24 (m, 1H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.41 – 3.34 (m, 1H), 3.14 – 3.05 (m, 1H), 2.01 – 1.82 (m, 1H), 1.74 – 1.67 (m, 1H), 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.44 (s, 10H), 1.22 – 1.15 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 287.17328, encontrada 288.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.76 minutos; método de LC D.

Etapa 3: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-3-il-etil]carbamato de *terc*-butilo



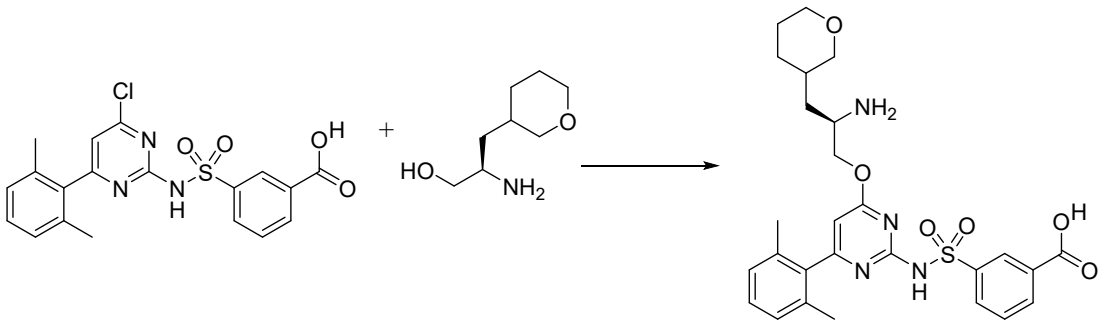
Una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-tetrahidropiran-3-il-propanoato de metilo (13.21 g, 45.971 mmol) en THF (130 ml) se enfrió hasta 0 °C y después se añadió gota a gota una solución de $LiBH_4$ (2 M en THF) (46 ml de 2 M, 92.0 mmol) durante 5 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 h. La reacción se enfrió hasta 0 °C, después se vertió en cloruro de amonio acuoso saturado frío (350 ml) y se agitó vigorosamente hasta que cesó el desprendimiento de gas. Los extractos orgánicos se extrajeron con EtOAc (3 x 350 ml), se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de sílice de 220 g con benceno y se eluyó con acetona al 0-60 % en hexanos durante un gradiente de 45 min) para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-3-il-etil]carbamato de *terc*-butilo (11.35 g, 95 %) como un gel espeso e incoloro como una mezcla de diastereómeros. ESI-MS m/z calc. 259.1784, encontrada 260.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.85 minutos y 2.92 minutos. Método de LC D.

Etapa 4: (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propan-1-ol



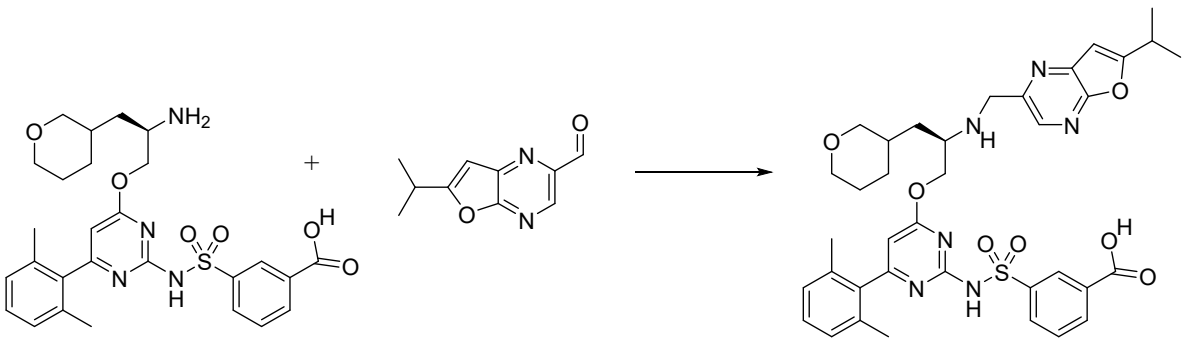
A una solución de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-tetrahidropiran-3-il-etil]carbamato de *terc*-butilo (7.13 g, 27.493 mmol) se añadió HCl 4 M en dioxano/agua (62 ml de 4 M, 248.00 mmol) a temperatura ambiente y se la reacción se agitó 13 h a temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío (65 °C) para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (5.38 g, 95 %) como un sólido pegajoso de color blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 160.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.9 minutos; método de LC D.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una suspensión de (2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.5 g, 12.776 mmol) en THF (65 ml) se añadió NaOtBu (7.36 g, 76.584 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 15 minutos, después la reacción se enfrió hasta 0 ºC y se agitó durante otros 15 minutos. Después se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (5.47 g, 13.090 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, después se añadió NaOtBu adicional (1.2 g, 12.487 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con HCl 3 M (42 ml, hasta pH = 1), se extrajo con EtOAc (4 x 150 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (35 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío a un volumen bajo y el precipitado que se formó se colectó mediante filtración al vacío para proporcionar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (5.21 g, 69 %) como sólido rosa ESI-MS m/z calc. 540.2043, encontrada 541.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos y 1.52 minutos. Método de LC H.

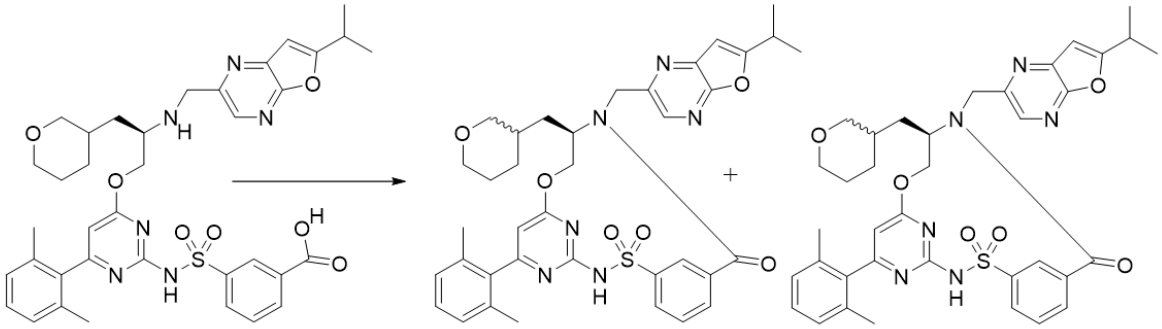
Etapa 6: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropirano-3-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-tetrahidropiran-3-il-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.1733 mmol), 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (33.6 mg, 0.1767 mmol), DCM

anhidro (1.3 ml) y ácido acético (0.01 ml, 0.1758 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.04 ml, 0.2296 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (sal sódica) (177.8 mg, 0.8389 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min). Las fracciones puras se colectaron, se extrajeron con EtOAc, se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropiran-3-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100.6 mg, 75 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 714.28357, encontrada 715.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.39 minutos. Método de LC A.

Etapa 7: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 1 de SFC, Compuesto I-66 y (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Pico 2 de SFC, Compuesto I-67



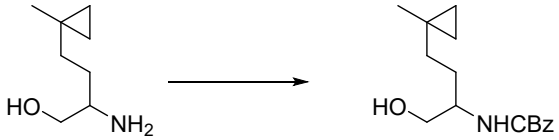
Pico 1 de SFC Pico 2 de SFC

El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-tetrahidropiran-3-il-propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100.6 mg, 0.1299 mmol) se combinó con CDMT (70.1 mg, 0.3993 mmol) en DMF (11.0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.07 ml, 0.6367 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 72 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2

veces con 50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar 62.5 mg de un sólido blanco que se sometió a separación por SFC. Este material se sometió a una separación por SFC quiral mediante el uso de un ChiralCel OD (4.6 x 250 mm, 5 μm) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 26 % (20 mM de NH_3) a un flujo de 70 ml/min en modo isocrático. La concentración de la muestra fue de 25 mg/ml en MeOH: DMSO (5:1). El volumen de inyección fue de 500 μl con una presión de salida de 160 bar y la longitud de onda de detección fue de 210 nm. Para cada isómero, se evaporaron los solventes. El producto se disolvió en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 20 min) para como sólidos blancos: Isómero 1, Pico 1 de SFC (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-3-ilmetilo)-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (18.5 mg, 20 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.84 - 7.77 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.33 - 4.19 (m, 2H), 4.11 - 4.01 (m, 1H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.30 - 3.21 (m, 2H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.67 (dd, *J* = 11.2, 8.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.74 - 1.58 (m, 4H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.27 - 1.10 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos. y el isómero 2, pico 2 de SFC (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-2,2-dioxo-11-(tetrahidropiran-3-ilmetil)-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (15.0 mg, 17 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.21 - 8.16 (m, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.32 - 3.23 (m, 1H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 3.05 (dd, *J* = 11.1, 8.7 Hz, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.70 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 1.46 - 1.42 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 8H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 0.74 - 0.62 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC A.

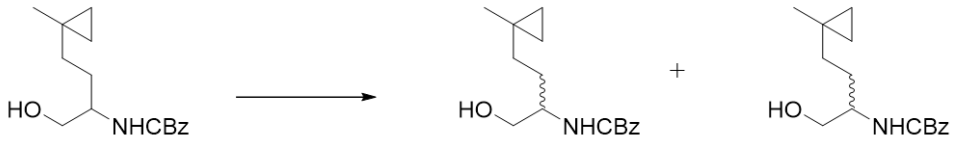
Ejemplo 56: Preparación del Compuesto I-71

Etapa 1: *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo



A una solución agitada de 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.235 g, 11.816 mmol) y 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.291 g, 6.8255 mmol) en una mezcla 1:1 de tetrahidrofurano (100 ml) y agua (100 ml) se añadió bicarbonato de sodio (5 g, 59.519 mmol) y *N*-(benciloxicarboniloxi)succinimida (5.9 g, 23.674 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después la reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 100 ml). A continuación, las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 150 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro que cristalizó al reposar. El crudo se purificó por fase inversa *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo (4.3 g, 78 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 3H), 2.14 (br. s, 1H), 1.72 - 1.55(m, 1H, solapado con agua), 1.54-1.43 (m, 1H), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.24 (s, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 277.1678, encontrada 278.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.92 minutos; método de LC J.

Etapa 2: *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo, isómero 1, y *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo, isómero 2

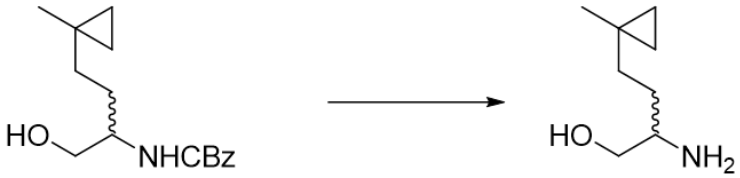


Isómero 1 Isómero 2

Un lote de *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo (4.3 g, 14.635 mmol) se sometió a una separación por SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: una columna de celulosa 4 (250 x 21.2 mm), columna 5 µM a 40 °C, eluyente: 7 % de metanol y 93 % de CO_2, régimen de flujo: 75 ml/min, concentración : 89.4 mg/ml en metanol (44.7 mg/ inyección, sin modificador), volumen de inyección : 500 µl, presión : 100 bares, longitud de onda: 210 nm. La evaporación de los solventes proporcionó los dos enantiómeros siguientes: isómero 1, primero en eluir, *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo (1.899 g, 92 %) como un aceite incoloro que cristalizó al reposar. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 3H), 2.14 (br. s, 1H), 1.72 - 1.47 (m, 2H, solapado con agua), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.24 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 277.1678, encontrada 278.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.91 minutos; e isómero 2, segundo en eluir, *N*-[1-

(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo (1.873 g, 90 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 - 7.29 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 4.91 - 4.76 (m, 1H), 3.77 - 3.51 (m, 3H), 2.14 (br. s, 1H), 1.72 - 1.47 (m, 2H, solapado con agua), 1.36 - 1.24 (m, 2H), 1.00 (s, 3H), 0.24 (s, 4H). ESI-MS m/z calc. 277.1678, encontrada 278.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.92 minutos. Método de LC J.

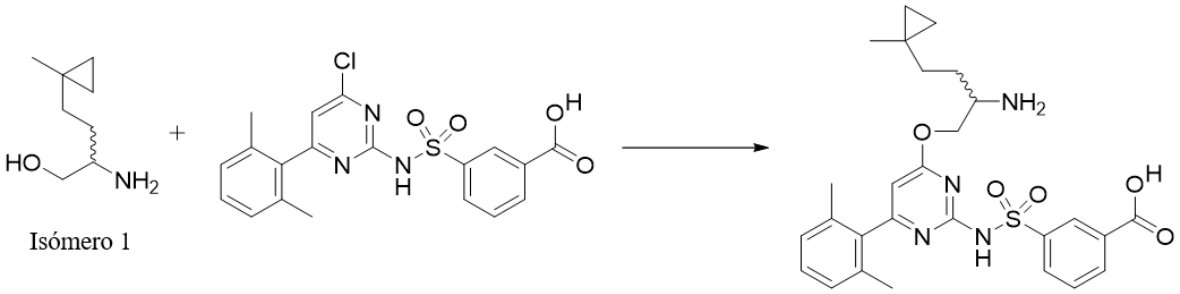
Etapa 3: 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol, isómero 1



Isómero 1 Isómero 1

Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de *N*-[1-(hidroximetil)-3-(1-metilciclopropil)propil]carbamato de bencilo (1.885 g, 6.6535 mmol, isómero 1) en metanol (75 ml). Después se añadió una suspensión de níquel Raney (50 mg, 0.7582 mmol) y se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. Después se burbujeó hidrógeno en la solución durante 5 minutos, después de lo cual se retiró la aguja y la reacción se agitó bajo atmósfera de hidrógeno. Después la reacción se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con metanol (2 x 15 ml) y se concentró a presión reducida. A continuación, el crudo se disolvió en metanol anhidro (75 ml) y se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y se añadió níquel Raney (250 mg, 3.7909 mmol). Se burbujeó nitrógeno de nuevo durante 15 minutos, después de lo cual se burbujeó hidrógeno durante 15 minutos y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después, la reacción se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con metanol (2 x 30 ml) y después se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol crudo (1.034 g, 88 %, isómero 1) como un aceite amarillo que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.59 (dd, *J* = 10.3, 3.7 Hz, 1H), 3.26 (dd, *J* = 10.5, 7.8 Hz, 1H), 2.85 - 2.74 (m, 1H), 1.57 - 1.46 (m, 1H, solapado con agua), 1.39 - 1.17 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.32 - 0.18 (m, 4H). (2H perdidos, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.9 minutos; método de LC I.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1

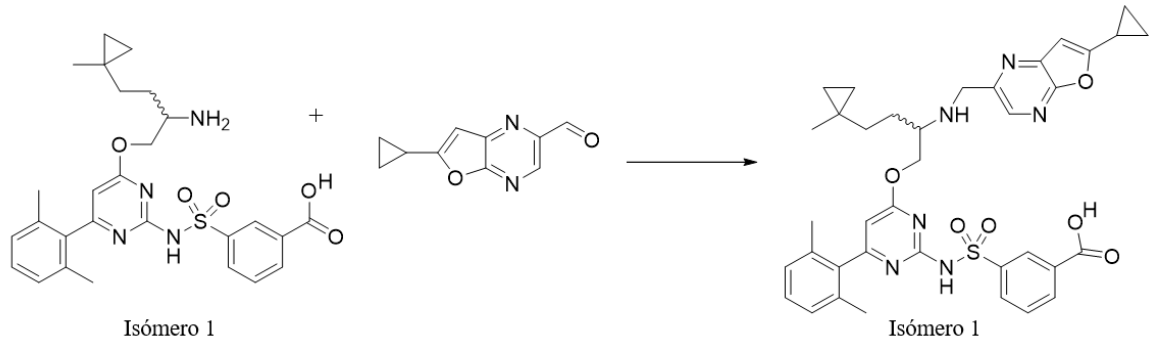


Isómero 1

Isómero 1

Una solución 2-amino-4-(1-metilciclopropil)butan-1-ol, isómero 1 (1.034 g, 5.9054 mmol) en DMF (3 ml) se añadió a una solución agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1 (2.45 g, 5.8631 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (25 ml). Después, la mezcla resultante se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (2.4 g, 24.973 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después de lo cual se añadió una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una espuma de color amarillo pálido. La espuma cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 275 g; gradiente: metanol al 5 a 100 % en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el residuo se coevaporó con acetonitrilo (6 x 10 ml), después se liofilizó para producir el ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero 1 (sal de clorhidrato) (2.177 g, 63 %) como un polvo de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (br. s, 1H), 8.44 (t, J = 1.7 Hz, 1H), 8.26 (br. s, 3H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.69 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.32 (s, 1H), 4.38 (dd, J = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 1H), 3.53 - 3.45 (m, 1H, solapado con agua), 2.00 (s, 6H), 1.78 - 1.62 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 2H), 0.99 (s, 3H), 0.28 - 0.19 (m, 4H).(1H faltante, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.53 minutos; método de LC J.

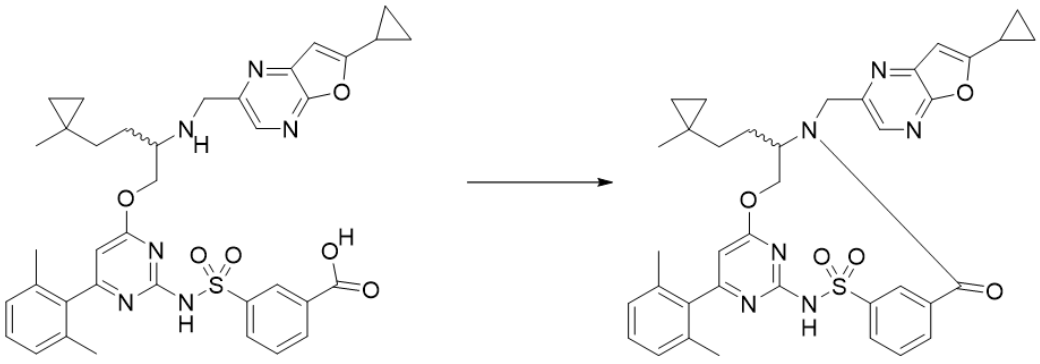
Etapa 5: ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1



Isómero 1 Isómero 1

Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[2-amino-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1 (sal de clorhidrato) (70 mg, 0.1248 mmol) (isómero 1), 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (23.7 mg, 0.1259 mmol), DCM anhidro (0.9 ml) y ácido acético (0.008 ml, 0.1407 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.03 ml, 0.1722 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (sal sódica) (137.1 mg, 0.6469 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1 (sal de clorhidrato) (76.3 mg, 72 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos; método de LC A.

Etapa 6: 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[2-(1-metilciclopropil)etil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1 (Compuesto I-71)

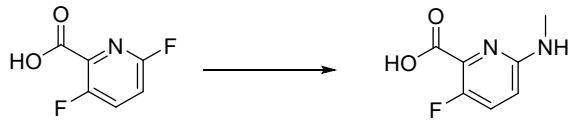


Isómero 1 Isómero 1

El ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4-(1-metilciclopropil)butoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero 1 (sal de clorhidrato) (76.3 mg, 0.08949 mmol) se combinó con CDMT (53.3 mg, 0.3036 mmol) en DMF (7 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.05 ml, 0.4548 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[2-(1-metilciclopropil)etil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1 (29.4 mg, 48 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.86 - 1.68 (m, 2H), 1.23 - 1.09 (m, 5H), 0.94 - 0.83 (m, 4H), 0.21 - 0.09 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos; método de LC A.

Ejemplo 57: Preparación del Compuesto I-87

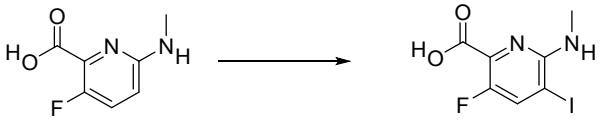
Etapa 1: ácido 3-fluoro-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico



A dos viales separados para microondas que contenían ácido 3,6-difluoropiridin-2-carboxílico (5 g, 31.429 mmol) (2.5 g/vial) se añadió $MeNH_2$ en agua (40 ml de 40 % p/v, 515.18 mmol) (20 ml/vial) y la reacción se calentó a 100 °C durante 11.5 h en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío a un aceite de color amarillo al que se añadió HCl acuoso (40 ml de 1 M, 40 000 mmol) y Et_2O (20 ml) y el precipitado resultante se recolectó mediante filtración al vacío. El filtrado se enjuagó con Et_2O (2 x 20 ml), después se secó a alto vacío para proporcionar ácido 3-fluoro-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico (sal de clorhidrato) (5 g, 73 %) como un sólido

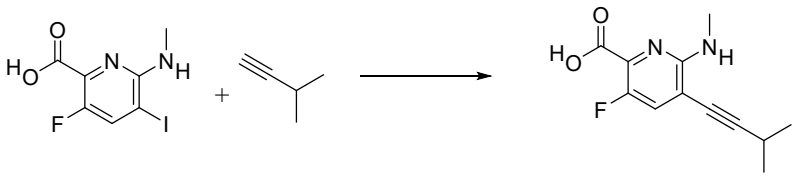
de color amarillo canario. ESI-MS *m/z* calc. 170.04915, encontrada 171.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.78 minutos; método de LC D.

Etapa 2: ácido 3-fluoro-5-yodo-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico



A una suspensión de ácido 3-fluoro-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico (100 mg, 0.5877 mmol) en AcOH (2.5 ml) se añadió NIS (145 mg, 0.6445 mmol) a temperatura ambiente y la reacción se agitó durante 2 h. Después se añadió DMSO (0.8 ml) y la reacción se calentó a 55 °C durante 16 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml), se lavó con agua (10 ml), metabisulfito de sodio acuoso al 20 % p/v (15 ml), después los extractos orgánicos se extrajeron con NaOH 2 M (2 x 3 ml) y después la fase acuosa se acidificó con HCl 6 M a pH = 3. Los sólidos resultantes se recolectaron por filtración para proporcionar ácido 3-fluoro-5-yodo-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico (80 mg, 46 %) como un aceite de color gris. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.08 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.20 (q, J = 4.5, 4.5, 4.5 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 4.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 295.9458, encontrada 297.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.6 minutos; método de LC D.

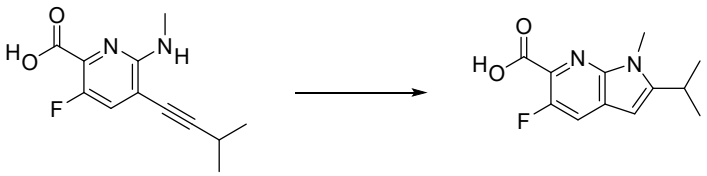
Etapa 3: ácido 3-fluoro-6-(metilamino)-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-carboxílico



Bajo argón, una solución de ácido 3-fluoro-5-yodo-6-(metilamino)piridin-2-carboxílico (40 mg, 0.1351 mmol) en TEA desgasificado (1.40 ml) y THF desgasificado (0.250 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió 3-metilbut-1-ino (66.000 mg, 0.100 ml, 0.9689 mmol), seguido de CuI (1.0856 mg, 0.0057 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (6.8 mg, 0.0097 mmol). La reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente durante 4 h. Se añadieron bajo argón 3-metilbut-1-ino adicional (66.000 mg, 0.100 ml, 0.9689 mmol) y CuI (1 mg, 0.0053 mmol) y la reacción se agitó durante 12 h. Se añadió HCl 3 M (hasta pH = 4) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se mezclaron con NaOH 2 M. La fase acuosa se separó, después se acidificó con HCl 3 M (hasta pH = 4) y la suspensión resultante se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar ácido 3-fluoro-6-

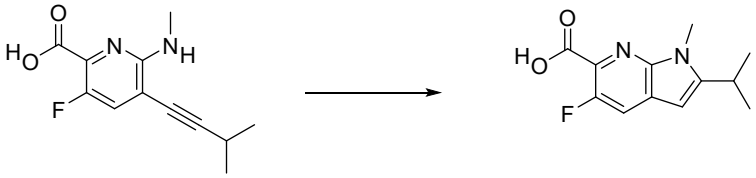
(metilamino)-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-carboxílico (30 mg, 89 %) como un aceite de color naranja pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.38 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 3.03 (s, 3H), 2.92 – 2.81 (m, 1H), 1.35 – 1.27 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 236.0961, encontrada 237.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.99 minutos; método de LC D.

Etapa 4: ácido 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico



A una solución de *t*-BuOK (40.6 mg, 0.3618 mmol) en NMP (0.300 ml) se añadió ácido 3-fluoro-6-(metilamino)-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.1206 mmol) en NMP (0.500 ml) y la reacción se agitó durante 3 h, después se calentó a 80 °C. La mezcla se inactivó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió salmuera (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con una mezcla 5:1 de Et_2O-hexanos (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos se combinaron y se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (11 mg, 38 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.06 – 10.33 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 1.41 – 1.37 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 236.0961, encontrada 237.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.01 minutos; método de LC D.

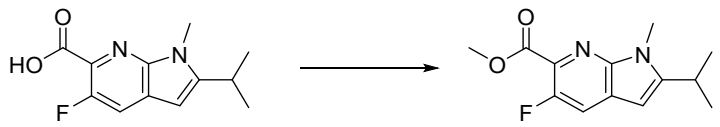
Etapa 5: ácido 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico



A una solución de tBuOK (40.6 mg, 0.3618 mmol) en NMP (0.300 ml) se añadió ácido 3-fluoro-6-(metilamino)-5-(3-metilbut-1-inil)piridin-2-carboxílico (30 mg, 0.1206 mmol) en NMP (0.500 ml) y la reacción se agitó durante 3 h, después se calentó a 80 °C. Después de la terminación, la mezcla se inactivó con HCl 1 M (2 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. Se añadió salmuera (15 ml) y la fase acuosa se extrajo con una mezcla 5:1 de éter dietílico-hexanos (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron en $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-

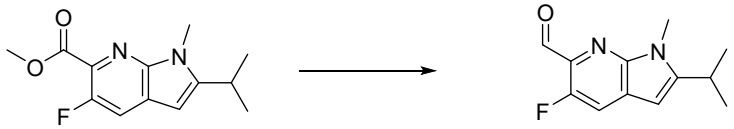
pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (11 mg, 38 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 11.06 – 10.33 (m, 1H), 7.65 (d, *J* = 10.7 Hz, 1H), 6.33 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.19 – 3.09 (m, 1H), 1.41 – 1.37 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 236.0961, encontrada 237.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.01 minutos; método de LC D.

Etapa 6: 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo



A una solución de ácido 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxílico (170 mg, 0.7124 mmol) en DMF (2.65 ml) se añadió carbonato de potasio (231 mg, 1.6714 mmol) y MeI (241.68 mg, 0.106 ml, 1.7027 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante 4 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo (177 mg, 99 %) como un aceite de color verde pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.18 – 3.08 (m, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 250.11176, encontrada 251.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.7 minutos; método de LC D.

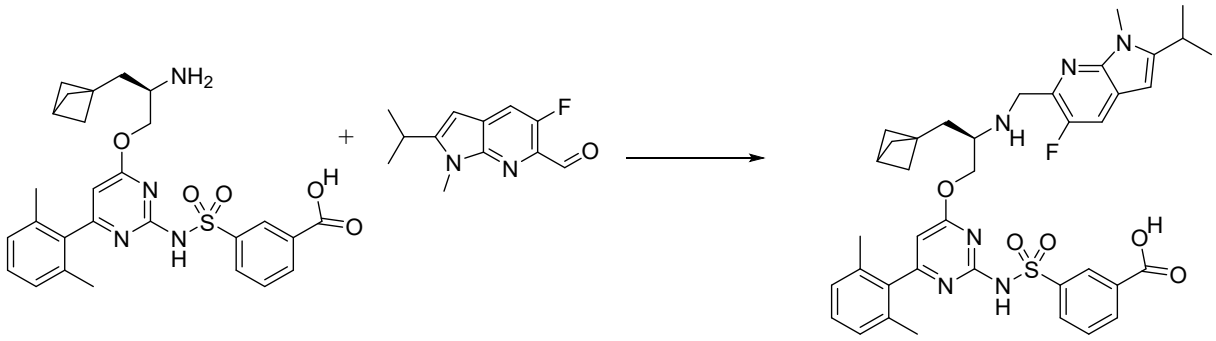
Etapa 7: 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído



Una solución de 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carboxilato de metilo (177 mg, 0.7072 mmol) en DCM (3 ml) se enfrió en un baño a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió gota a gota DIBAL en DCM (1.10 ml de 1 M, 1.1000 mmol) y la reacción se agitó durante 40 minutos a -78 °C. Se añadió DIBAL adicional en DCM (0.200 ml de 1 M, 0.2000 mmol). La reacción se inactivó con MeOH-H_2O (1:1; 3 ml) a -78 °C y se calentó hasta temperatura ambiente, después se agitó durante 1 h hasta temperatura ambiente. La reacción se concentró al vacío, diluido con DCM (15 ml) lavado con HCl 1 M (15 ml) y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 15 ml), los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y eluido con éter

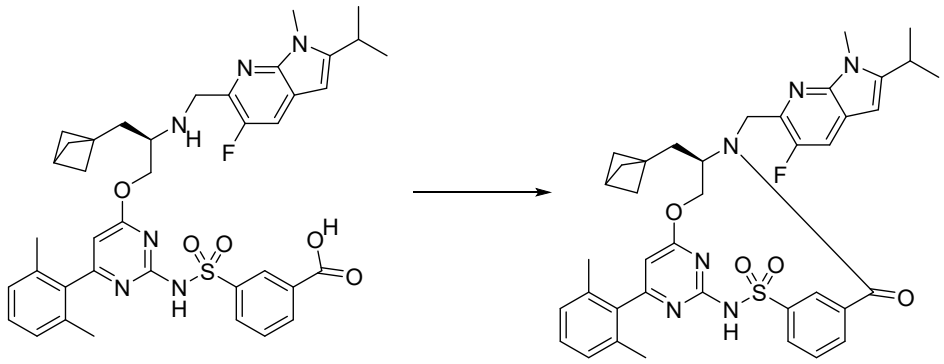
dietílico al 0-20 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído (96.4 mg, 59 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.27 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 6.30 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.22 – 3.10 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 220.1012, encontrada 221.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos; método de LC H.

Etapa 8: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.08943 mmol), 5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-carbaldehído (19.8 mg, 0.08990 mmol), DCM anhidro (0.7 ml) y ácido acético (0.006 ml, 0.1055 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.04 ml, 0.2296 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (194.1 mg, 0.9158 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (47.1 mg, 65 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 726.3, encontrada 727.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos. ESI-MS *m/z* calc. 726.3, encontrada 727.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos; método de LC A.

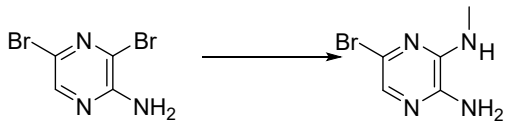
Etapa 9: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-87)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (47.1 mg, 0.05800 mmol) se combinó con CDMT (31.4 mg, 0.1788 mmol) en DMF (5.4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.04 ml, 0.3638 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(5-fluoro-2-isopropil-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (16.2 mg, 39 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.14 (s, 2H), 5.62 - 5.51 (m, 2H), 4.35 - 4.28 (m, 1H), 4.11 - 4.03 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.68 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.08 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.78 (dd, *J* = 15.4, 3.4 Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 6H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). 19F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -140.51. ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -140.51. ESI-MS *m/z* calc. 708.2894, encontrada 709.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos; método de LC A.

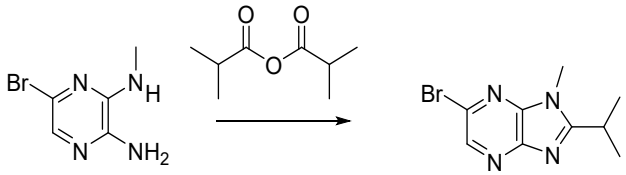
Ejemplo 58: Preparación del Compuesto I-88

Etapa 1: 5-bromo-*N*3-metil-pirazin-2,3-diamina



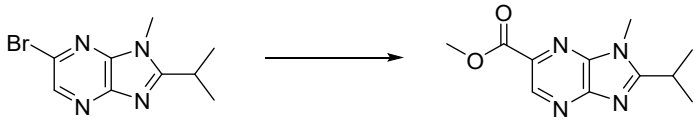
Una suspensión de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 g, 3.9542 mmol) en $MeNH_2$ en agua (10 ml de 40 % p/v, 128,80 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-N3-metil-pirazin-2,3-diamina (802 mg, 100 %) como un sólido de color canela. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.43 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 201.98541, encontrada 203.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos; método de LC D.

Etapa 2: 5-bromo-2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina



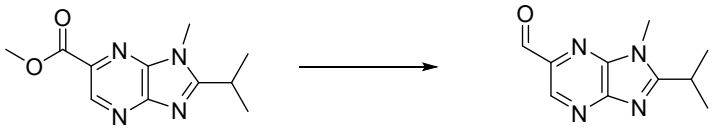
A una solución de 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (248.04 mg, 0.260 ml, 1.5679 mmol) en ácido isobutírico (2 ml) se añadió 5-bromo-*N*3-metil-pirazin-2,3-diamina (300 mg, 1.4775 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 5 h y 20 min. A la reacción se añadió 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (477.00 mg, 0.500 ml, 3.0153 mmol) y se calentó a 130 ºC durante 2 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (30 ml) y la fase orgánica se lavó con NaOH 1 M (30 ml). La fase acuosa se volvió a extraer con DCM (3 x 25 ml) y se filtró a través de papel de filtro para eliminar las emulsiones. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 12 g con benceno y eluido con EtOAc al 0-40 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 5-bromo-2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina (270 mg, 72 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.50 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.25 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ^{13}C RMN (126 MHz, $CDCl_3$) δ 165.38, 147.56, 141.09, 132.60, 28.70, 27.58, 20.77. ESI-MS m/z calc. 254.01671, encontrada 255.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.87 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato de metilo



A una solución de 5-bromo-2-isopropil-1-metil-imidazo[4,5-b]pirazina (4.03 g, 15.797 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió el complejo $Pd(dppf)Cl_2$ - DCM (1.25 g, 1.5307 mmol), después se añadió TEA (32.670 g, 45 ml, 322.86 mmol). El recipiente se selló y se presurizó con gas CO (100 psi) y se ventiló 3 veces, después se volvió a presurizar a 100 psi y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se agitó a 100 psi durante 12 h. Después se liberó la presión y la mezcla se concentró al vacío. La reacción se diluyó con tolueno y las sales de TEA se filtraron a través de una almohadilla de celite. El sobrenadante se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado con tolueno en un cartucho de sílice de 120 g preequilibrado con TEA al 1 % en hexanos y eluido con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante un gradiente de 60 min y mantenido en EtOAc al 47 % durante 15 min) para proporcionar 2-isopropil-1-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato de metilo (2.8 g, 76 %) como un sólido incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 234.11168, encontrada 235.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos; método de LC D.

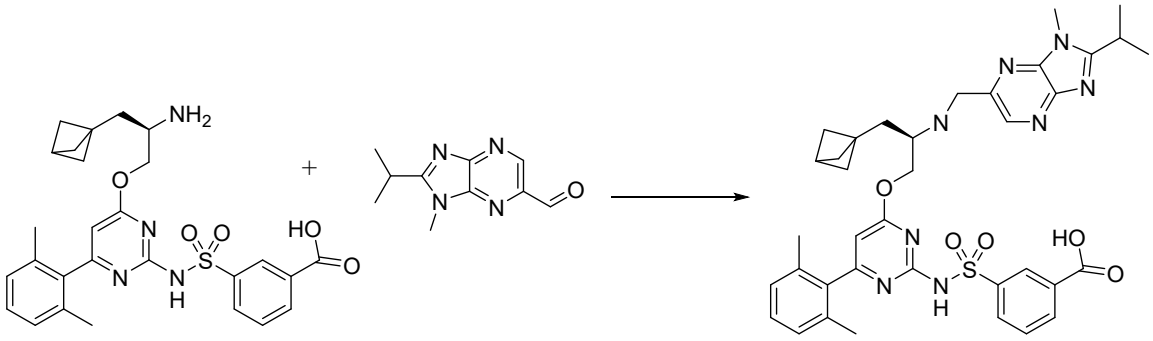
Etapa 4: 2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carbaldehído



Una solución de 2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carboxilato de metilo (2.7 g, 11.526 mmol) en DCM (40 ml) se enfrió en un baño a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió gota a gota DIBAL en DCM (17.551 ml 1 M, 17.551 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 25 min a -78° C. La reacción se inactivó con MeOH-H_2O (1:1, 20 ml) a-78° C y se agitó durante 10 minutos, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó más durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se añadieron DCM (150 ml) y HCl 1 M (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en MgSO4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en seco con DCM en 50 g de sílice y unido a un cartucho de sílice de 80 g y eluido con EtOAc al 0-50 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 2-isopropil-3-metil-imidazo. [4,5-b]pirazin-5-carbaldehído (972 mg, 41 %) como un sólido de color blanco cristalino. ^{1}H NMR (500 MHz,

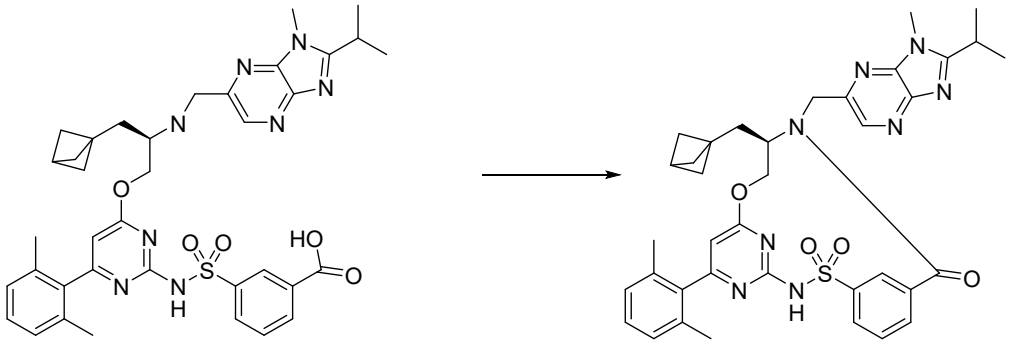
Cloroformo-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.35 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 204.1011, encontrada 205.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.11 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (70 mg, 0.1252 mmol), 2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-carbaldehído (25.7 mg, 0.1258 mmol), DCM anhidro (1.0 ml) y ácido acético (0.008 ml, 0.1407 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.06 ml, 0.3445 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (278.5 mg, 1.314 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (70.5 mg, 75 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 710.29987, encontrada 711.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.31 minutos; método de LC A.

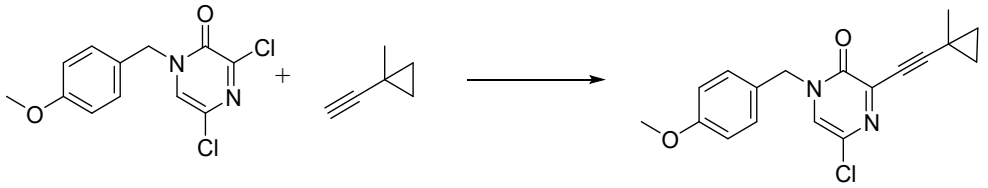
Etapa 6: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-88)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (70.5 mg, 0.09434 mmol) se combinó con CDMT (53.5 mg, 0.3047 mmol) en DMF (8.6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (0.062 ml, 0.5639 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (43.4 mg, 66 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.17 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.08 - 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.89 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.33 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 6H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 692.2893, encontrada 693.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.78 minutos; método de LC A.

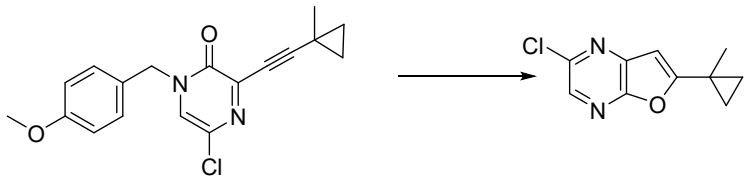
Ejemplo 59: Preparación del Compuesto I-96

Etapa 1: 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-ona



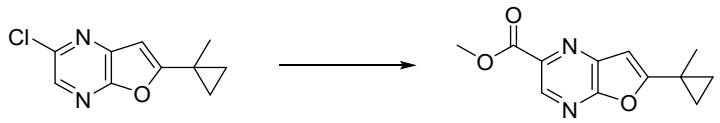
En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (350 mg, 1.228 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (16 mg, 0.02280 mmol), CuI (10 mg, 0.05251 mmol) en DMF (2.5 ml) y TEA (1.0 ml, 7.175 mmol). Después, se añadió 1-etinil-1-metil-ciclopropano (100 mg, 1.248 mmol) y se selló el recipiente. La mezcla se irradió a 80 °C µW durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como un aceite amarillo 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-ona (287 mg, 71 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.38 - 7.30 (m, 2H), 6.95 - 6.87 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.88 - 0.80 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 328.09787, encontrada 329.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos; método de LC A.

Etapa 2: 2-cloro-6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina



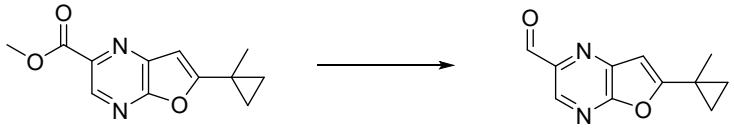
A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-ona (283 mg, 0.8607 mmol) en DCM (5.0 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (6 mg, 0.02335 mmol) (sal de plata) y TFA (600 µl, 7.788 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 90 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar como un sólido de color amarillo pálido 2-cloro-6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina (148.0 mg, 82 %), RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 208.04034, encontrada 209.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC A.

Etapa 3: 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



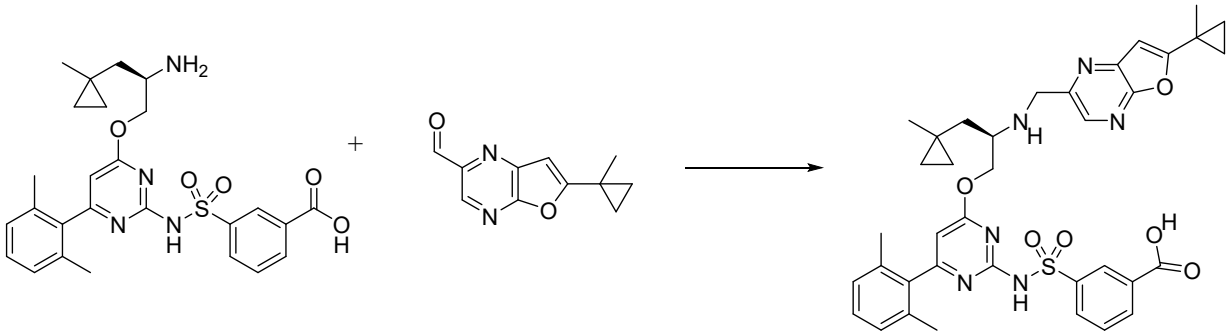
Una mezcla de 2-cloro-6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina (144 mg, 0.6902 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (58 mg, 0.07102 mmol) y TEA (450 µl, 3.229 mmol) en MeOH (6 ml) en una bomba de acero equipada con una barra agitadora se purgó tres veces con monóxido de carbono (2 g, 68.92 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C con 150 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (12 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar como un sólido blanco 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (77 mg, 48 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 2H), 1.03 - 0.99 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 232.0848, encontrada 233.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos; método de LC A.

Etapa 4: 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



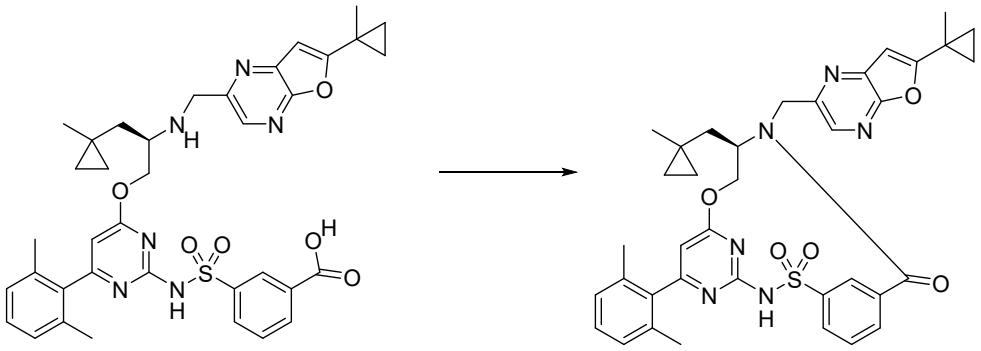
A una solución agitada de 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (77 mg, 0.3316 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DIBAL (en hexanos) (665 µl de 1 M, 0.6650 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, se inactivó con MeOH (1 ml)/agua (1 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (3 ml) y se filtró. La torta se enjuagó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (4 g de sílice) mediante el uso de acetato de etilo 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (43 mg, 63 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.58 (s, 3H), 1.50 – 1.43 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 202.07423, encontrada 203.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.37 minutos; método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(*2R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (62 mg, 0.1130 mmol), 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (24.0 mg, 0.1175 mmol), DCM anhidro (750 µl), ácido acético (15 µl, 0.2638 mmol) y DIEA (70 µl, 0.4019 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (83 mg, 0.3916 mmol) y la reacción se agitó durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (58.6 mg, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-96)

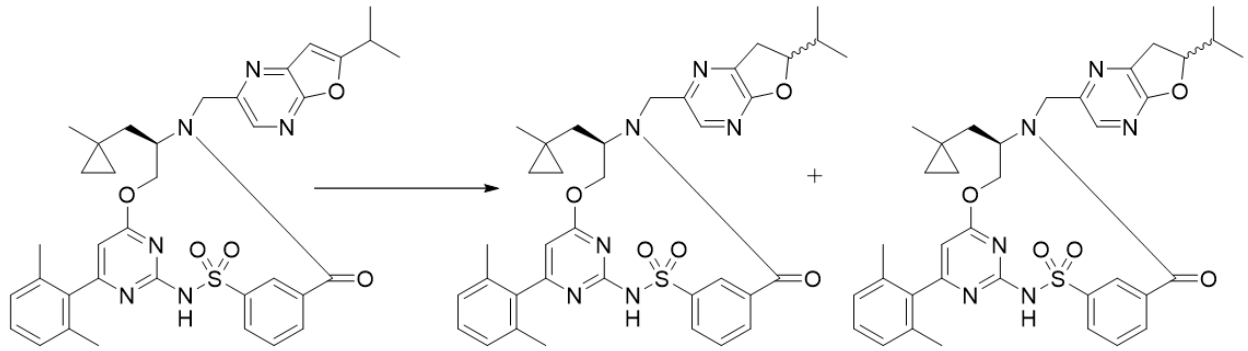


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-3-(1-metilciclopropil)-2-[[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (58.60 mg, 0.07992 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (38 mg, 0.2164 mmol) y DMF (1.6 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (55 µl, 0.5003 mmol) y la

mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 6 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (34.4 mg, 63 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.48 (dd, *J* = 15.1, 9.9 Hz, 1H), 1.42 - 1.38 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.48 (s, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.16 - 0.08 (m, 1H), 0.05 - 0.00 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.2 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 60: Preparación del Compuesto III-13 y el Compuesto III-14

Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-6,7-dihidrofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1, Compuesto III-13 y (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-6,7-dihidrofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2, Compuesto III-14

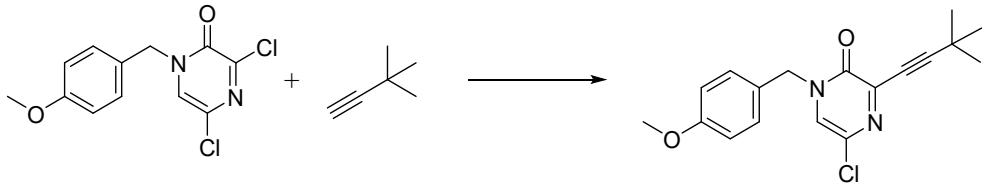


25 % *R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (35 mg, 0.05144 mmol) en metanol (2 ml) se añadió paladio sobre carbón (13 mg de 10 % p/p, 0.01222 mmol) (Degussa tipo E101 NE/W) bajo nitrógeno. El

vial tapado se agitó a 60 ºC durante la noche (20 h) bajo atmósfera de hidrógeno (globo). La reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se purgó con nitrógeno. La mezcla heterogénea se filtró en una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. La purificación del crudo por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 30 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó dos diastereómeros parcialmente separados como sólidos blancos. Isómero 1 (más polar): sólido de color blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-6,7-dihidrofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (5.5 mg, 16 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.34 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.08 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.67 (ddd, *J* = 9.1, 8.0, 7.1 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.35 (ddd, *J* = 17.6, 9.1, 1.0 Hz, 1H), 3.14 (ddd, *J* = 17.8, 8.1, 1.2 Hz, 1H), 2.11 - 2.02 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 15.1, 10.0 Hz, 1H), 1.09 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.47 (s, 3H), 0.35 - 0.28 (m, 1H), 0.26 - 0.19 (m, 1H), 0.15 - 0.07 (m, 1H), -0.00 - -0.05 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 668.2781, encontrada 669.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Isómero 2 (menos polar): sólido de color blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-6,7-dihidrofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.9 mg, 8 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90-8.45 (br, 1H), 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 5.04 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.71 (ddd, *J* = 9.1, 8.0, 6.7 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.96 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.39 (ddd, *J* = 17.7, 9.1, 1.0 Hz, 1H), 3.10 (ddd, *J* = 17.8, 8.0, 1.2 Hz, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.79 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J* = 15.1, 9.9 Hz, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.46 (s, 3H), 0.35 - 0.28 (m, 1H), 0.26 - 0.19 (m, 1H), 0.16 - 0.08 (m, 1H), -0.00 - -0.05 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 668.2781, encontrada 669.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC A.

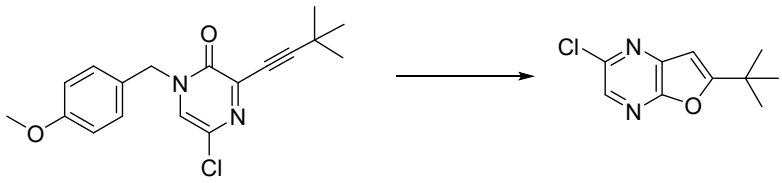
Ejemplo 61: Preparación del Compuesto I-98

Etapa 1: 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



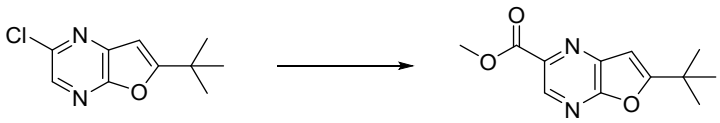
En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (457 mg, 1.603 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (21 mg, 0.02992 mmol), CuI (14 mg, 0.07351 mmol) en DMF (3.5 ml) y TEA (1.3 ml, 9.327 mmol). Después, se añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (290 µl, 2.429 mmol) y se selló el recipiente. La mezcla se irradió a 80 °C µW durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como un aceite de color amarillo 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (457 mg, 86 %), ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d4) δ 7.77 (s, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 6.96 - 6.88 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 1.34 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 330.1135, encontrada 331.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos; método de LC A.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina



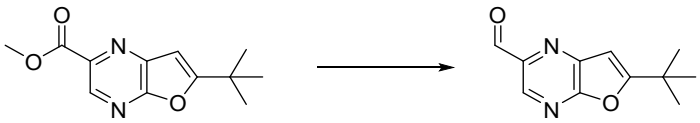
A una solución de 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (453 mg, 1.369 mmol) en DCM (9.0 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (18 mg, 0.07006 mmol) (sal de plata) y TFA (950 µl, 12.33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar como un sólido de color blanquecino 6-*terc*-butil-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina (258.0 mg, 89 %), ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 210.05598, encontrada 211.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 6-terc-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



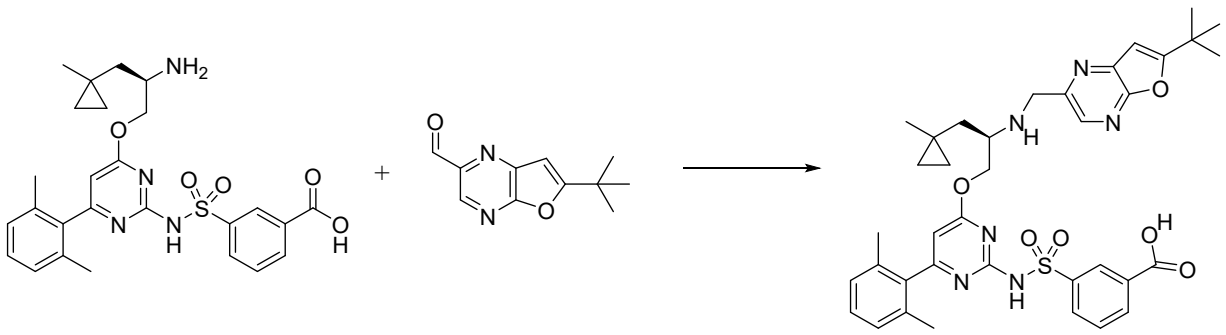
Una mezcla de 6-*terc*-butil-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina (295 mg, 1.400 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (115 mg, 0.1408 mmol) y TEA (900 µl, 6.457 mmol) en MeOH (10 ml) se purgó tres veces en un recipiente a presión de acero equipado con una barra agitadora con monóxido de carbono (4 g, 137.8 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C con 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de 100 % hexanos a 50 % de acetato de etilo en hexanos para dar como un sólido blanco 6-*terc*-butilfuro [2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (238 mg, 73 %) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.01 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 234.10045, encontrada 235.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



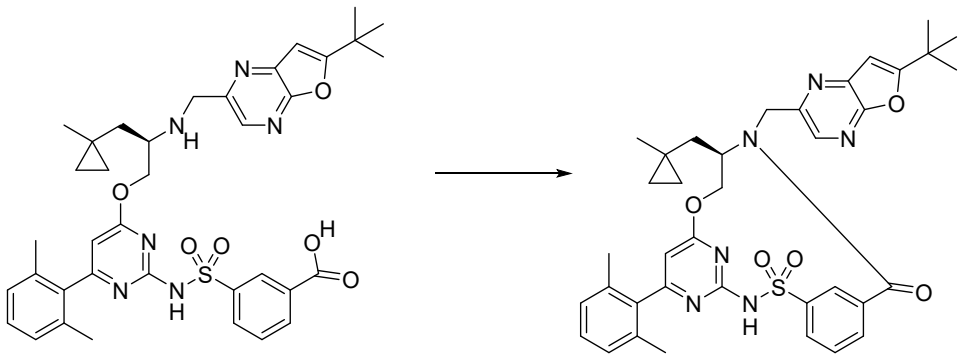
A una solución agitada de 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (235 mg, 1.003 mmol) en DCM (8 ml) se añadió DIBAL (en hexanos) (2.00 ml de 1 M, 2.000 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 2.5 h, se inactivó con MeOH (3 ml)/agua (3 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (10 ml) y se filtró. La torta se enjuagó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de acetato de etilo 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (156.2 mg, 76 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 204.08987, encontrada 205.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.55 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (80 mg, 0.1458 mmol), 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (31.3 mg, 0.1533 mmol), DCM anhidro (3.0 ml), ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIEA (95 µl, 0.5454 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (108 mg, 0.5096 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h, se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (65.4 mg, 61 %). ESI-MS *m/z* calc. 698.28864, encontrada 699.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-98)

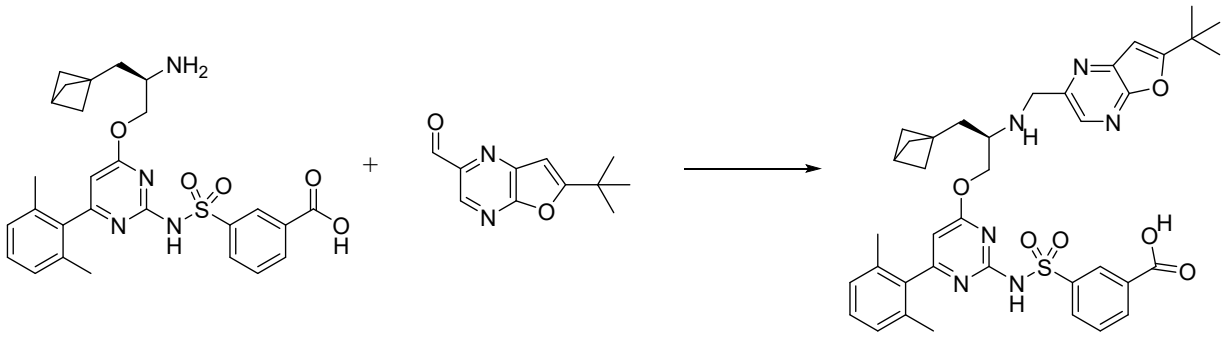


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (65.4 mg, 0.08894 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (43 mg, 0.2449 mmol) y DMF (2.0 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (65 µl, 0.5912 mmol) y la

mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (33.4 mg, 55 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.31 - 5.24 (m, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.48 (s, 3H), 0.41 - 0.33 (m, 1H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.16 - 0.08 (m, 1H), 0.04 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 680.2781, encontrada 681.2 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.21 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 62: Preparación del Compuesto I-99

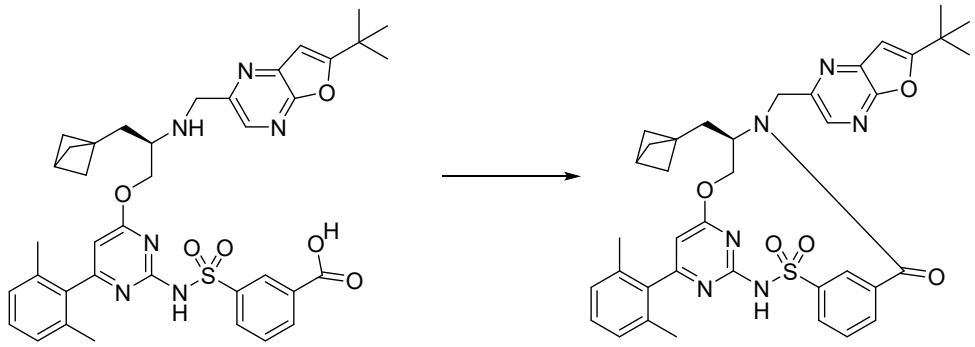
Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-terc-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (83 mg, 0.1476 mmol), 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (31.6 mg, 0.1547 mmol), DCM anhidro (3.0 ml), ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIEA (95 µl, 0.5454 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0.5190 mmol) y la reacción se agitó durante 4 h, se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (68.3 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 710.28864, encontrada 711.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC A.

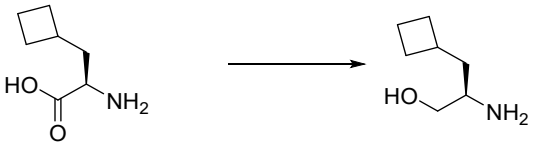
Etapa 2: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-99)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (67 mg, 0.08966 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (43 mg, 0.2449 mmol) y DMF (3.0 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (65 µl, 0.5912 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (33.6 mg, 54 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.36 - 5.29 (m, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 7H), 1.81 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 6H), 1.42 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC A.

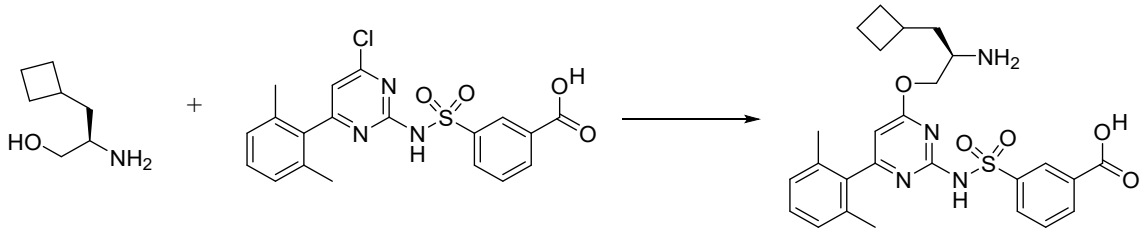
Ejemplo 63: Preparación del Compuesto I-104

Etapa 1: (2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propan-1-ol



Se añadió lentamente el complejo de borano THF (367 ml de 1 M, 367.00 mmol) a una suspensión de ácido (2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propanoico (25 g, 174.60 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (250 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. Después se añadió HCl acuoso (176 ml de 3 M, 528.00 mmol) mientras se mantenía la temperatura más abajo de 25 °C. La solución se agitó durante 45 minutos. Se evaporó el exceso de THF (alrededor de 350 ml). Después se añadió 2-metiltetrahidrofurano (150 ml). La solución se alcalinizó a pH alrededor de 9 con una solución acuosa de NaOH al 25 % (alrededor de 125 ml). La fase orgánica se separó. La fase acuosa se extrajo con MeTHF (2 x 125 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (125 ml), después se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se secó a alto vacío para dar (2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propan-1-ol (25.03 g, 111 %) como un aceite de color aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 129.11537, encontrada 130.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos; método de LC K.

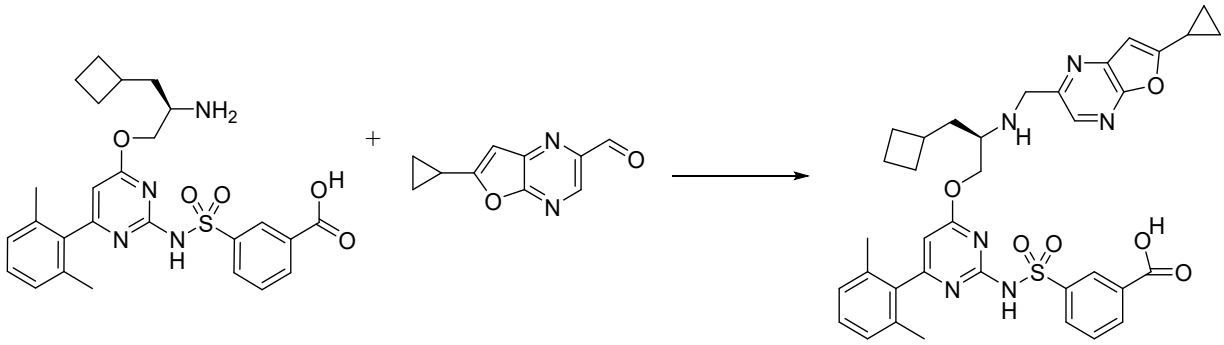
Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución de (2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propan-1-ol (4.0 g, 29.412 mmol) en DMF anhidro (12 ml) se añadió a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (12.9 g, 30.871 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (110 ml). Después, la mezcla se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (17 g, 176.89 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 2 h, después se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (300 ml). La mezcla bifásica se agitó durante 15 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una espuma de color beige que se trituró durante la noche con acetato de etilo (300 ml). El sólido se filtró, se lavó con acetato de etilo (3 x 50 ml), éter metil-*terc*-butílico (3 x 50 ml), se secó a alto vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (12.11 g, 71 %) como un

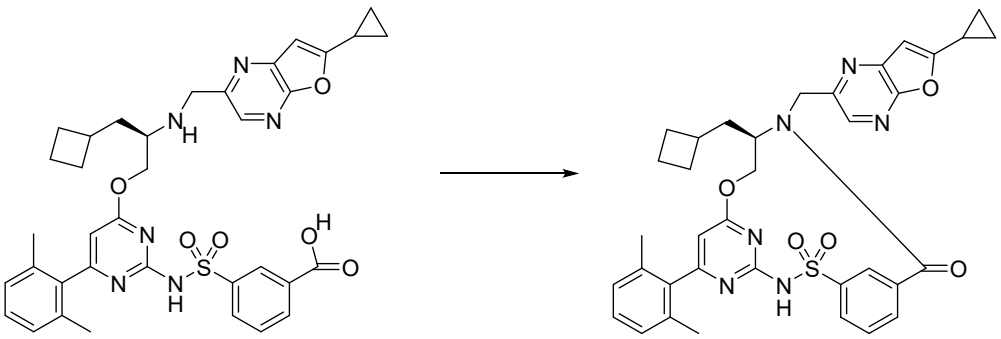
polvo de color blanco que podría usarse sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.32 (br. s, 1H), 8.46 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 8.29 - 7.90 (m, 4H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.21 (m, 1H), 7.19 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.31 (dd, J = 12.2, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (dd, J = 11.9, 6.0 Hz, 1H), 3.46 - 3.27 (m, 1H, solapado con agua), 2.36 (quin, J = 7.3 Hz, 1H, overlapped with DMSO), 2.19 - 1.50 (m, 14H). ESI-MS *m/z* calc. 510.1937, encontrada 511.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.36 minutos; método de LC J.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutil-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-ciclobutil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45 mg, 0.08226 mmol) y 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (15.5 mg, 0.08237 mmol) en diclorometano anhidro (300 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol), en ese orden, en 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutil-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 69 %)/ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.4 minutos; método de LC A.

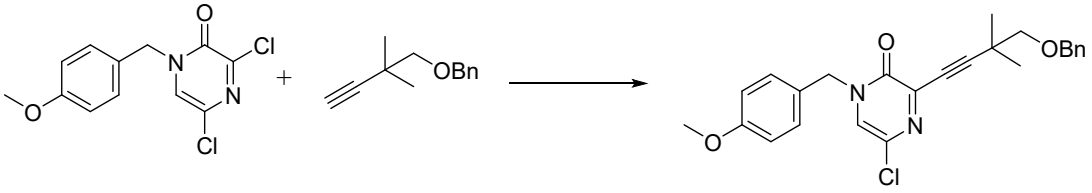
Etapa 4: (11*R*)-11-(ciclobutilmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-104)



A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutil-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 0.05700 mmol) en DMF anhidro (1.9 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (16 mg, 0.09113 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (40 µl, 0.3638 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Purificación de la mezcla de reacción por HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) suministró un producto como un sólido blanco, (11*R*)-11-(ciclobutilmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (28.2 mg, 74 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.40 - 5.35 (m, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 2H), 4.00 (tt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 2.05 - 2.01 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 3H), 1.64 - 1.53 (m, 1H), 1.20 - 1.08 (m, 5H). ESI-MS *m/z* calc. 664.24677, encontrada 665.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 64: Preparación del Compuesto I-113

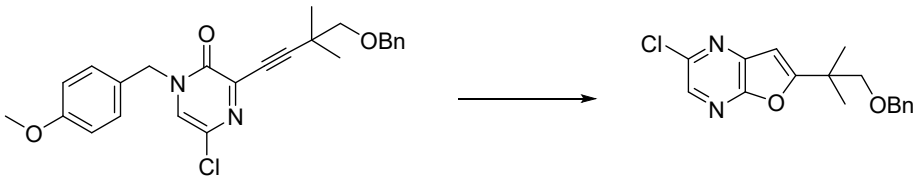
Etapa 1: 3-(4-benciloxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (750 mg, 2.630 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (35 mg, 0.04986 mmol), CuI

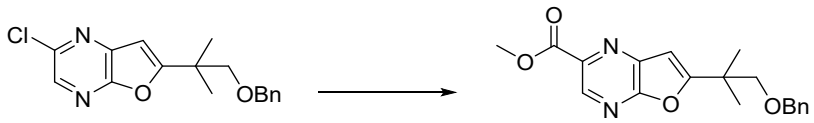
(22 mg, 0.1155 mmol) en DMF (4.5 ml) y TEA (2.2 ml, 15.78 mmol). Después, se añadió 2,2-dimetilbut-3-inoximetilbenceno (745 mg, 3.957 mmol) y se selló el recipiente. La mezcla se irradió a 80 °C μW durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 100 % para proporcionar como un aceite de color amarillo 3-(4-benciloxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (930 mg, 81 %) ESI-MS *m/z* calc. 436.15536, encontrada 437.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-(4-benciloxi-3,3-dimetil-but-1-inil)-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (930 mg, 2.128 mmol) en DCM (15 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (15 mg, 0.05838 mmol) (sal de plata) y TFA (1.5 ml, 19.47 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar un aceite blanquecino que se solidificó a alto vacío en un sólido de color blanco como 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina (603 mg, 89 %), RMN ^{1}H (400 MHz, metanol-d4) δ 8.20 (s, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 5H), 6.76 (s, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.42 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 316.09787, encontrada 317.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC A.

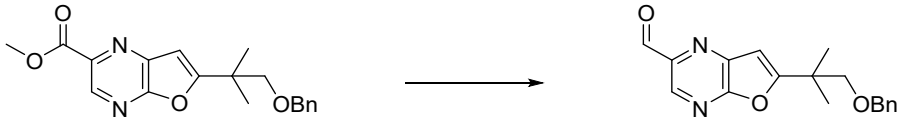
Etapa 3: 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina (603 mg, 1.904 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (160 mg, 0.1959 mmol) y TEA (1.25 ml, 8.968 mmol) en MeOH (12 ml) se purgó tres veces en un recipiente a presión de acero equipado con una barra agitadora con monóxido de carbono (5.5 g, 189.5 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C con

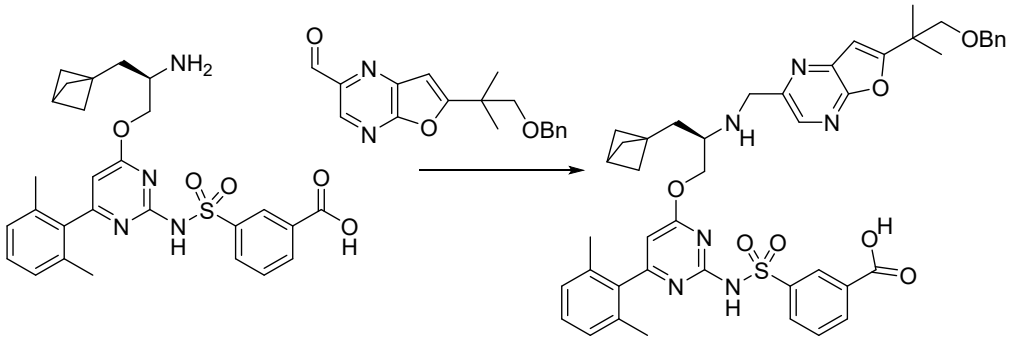
120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar como un sólido de color amarillo pálido 6-(2-benziloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (539.0 mg, 83 %) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.01 (s, 1H), 7.30 – 7.19 (m, 5H), 6.80 (s, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 1.45 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 340.1423, encontrada 341.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



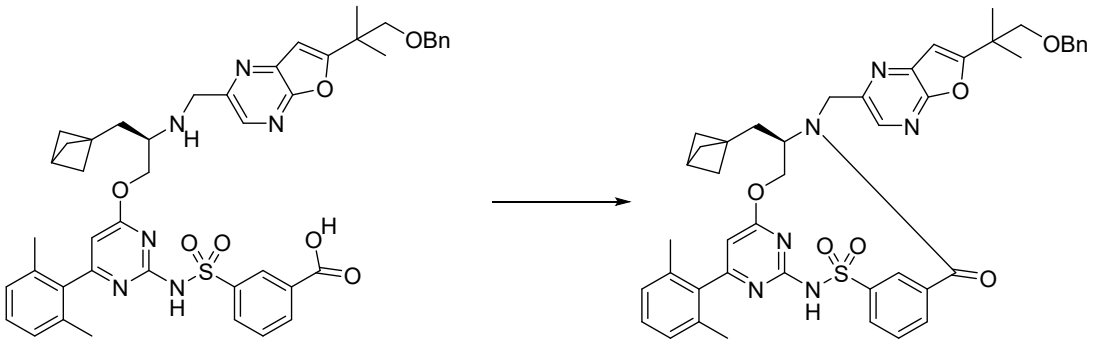
A una solución agitada de 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (533 mg, 1.566 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIBAL (en hexanos) (3.1 ml de 1 M, 3.100 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 4 h, después se añadió DIBAL adicional (en hexanos) (1.2 ml de 1 M, 1.200 mmol) y se dejó agitar 30 minutos más. La mezcla se inactivó con MeOH (6 ml)/agua (6 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (30 ml) y se filtró. La torta se enjuagó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (5 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de acetato de etilo al 0-50 % en hexanos para proporcionar como un aceite 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (329 mg, 68 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 5H) solapado con protón de CHCl3, 6.82 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 310.13174, encontrada 311.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (65 mg, 0.1156 mmol), 6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (38 mg, 0.1224 mmol), DCM anhidro (3.5 ml), ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIEA (80 µl, 0.4593 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (89 mg, 0.4199 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h, se dejó calentar a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (66.8 mg, 68 %). ESI-MS *m/z* calc. 816.3305, encontrada 817.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC A.

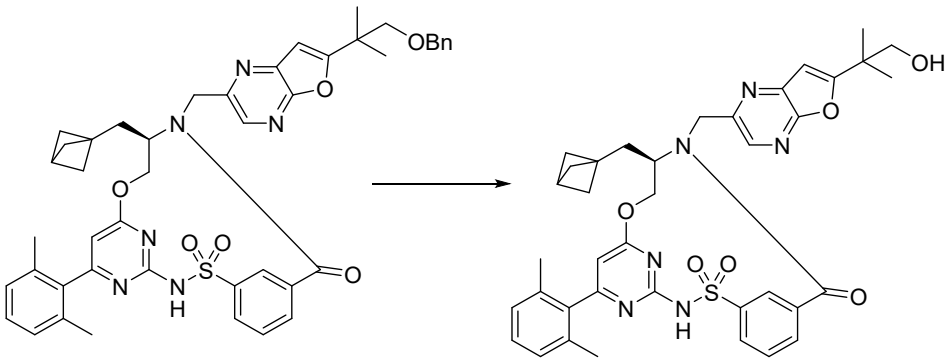
Etapa 6: (11*R*)-12-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (66.8 mg, 0.07827 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (37.5 mg,

0.2136 mmol) y DMF (2.5 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (60 µl, 0.5457 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró y purificó por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-12-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (43.3 mg, 69 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.22 - 8.70 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 3H), 7.26 - 7.22 (m, 2H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.11 - 4.00 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 3.59 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.08 - 1.94 (m, 7H), 1.81 (dd, *J* = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 1.59 - 1.54 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 5.4 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 798.31995, encontrada 799.4 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos. Método de LC C.

Etapa 7: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-113)

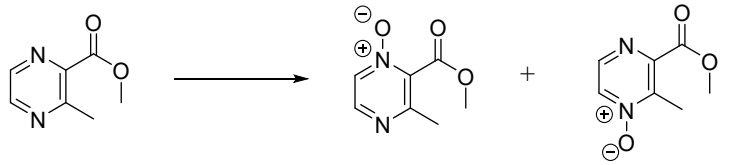


Una solución de purgado con nitrógeno de (11*R*)-12-[[6-(2-benciloxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (22.3 mg, 0.02763 mmol) en MeOH (500 µl) se agitó a temperatura ambiente. La mezcla era una suspensión a la que se añadió EtOAc (500 µl), seguido de Pd/C (2.5 mg de 10 % p/p, 0.002349 mmol). La mezcla se evacuó y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo lleno de hidrógeno a temperatura ambiente durante 3 horas. Después, el material crudo se filtró y se concentró. Después el sólido se disolvió en DMSO y se purificó por cromatografía preparativa

de HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para proporcionar un sólido blanco (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(2-hidroxi-1,1-dimetil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (17.5 mg, 88 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.70 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 5.33 - 5.30 (m, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 2.46 (s, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.80 (dd, *J* = 15.6, 3.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 6H), 1.43 (d, *J* = 3.0 Hz, 6H) más 2 protones intercambiables no observados en $CDCl_3$ ^{1}H RMN, probablemente el NH de sulfonamida y el OH. ESI-MS *m/z* calc. 708.273, encontrada 709.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 65: Preparación del Compuesto III-16

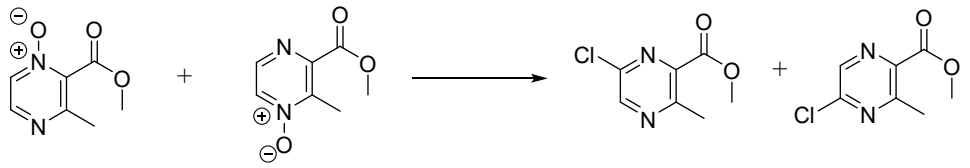
Etapa 1: 3-metil-1-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo y 3-metil-4-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo



Una solución de 3-metilpirazin-2-carboxilato de metilo (9.1 g, 59,809 mmol) en DCM (100 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió aducto de peróxido de hidrógeno con urea (7.8 g, 82.917 mmol), seguido de la adición gota a gota de anhídrido de ácido trifluoroacético (16.319 g, 10.8 ml, 77.698 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h y a ta durante 18 h. La reacción se diluyó con DCM (100 ml) y se inactivó con una solución de Na_2SO_3 saturada (50 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con DCM (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. La purificación (EtOAc al 20-80 %/hexanos) proporcionó dos fracciones: 3-metil-1-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (2.9 g, 26 %). ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.38 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.70 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 168.0535, encontrada 169.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos, y 3-metil-4-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (1.7 g, 8 %) ESI-MS m/z calc. 168.0535, encontrada 169.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.69 minutos (mezclado con el isómero anterior, relación 1:1), método de LC D. La mezcla de dos isómeros Regio (fracción de 1.7 g), que contiene 3-

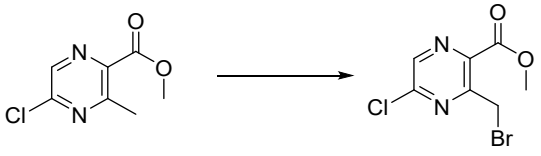
(metoxicarbonil)-2-metilpirazina 1-óxido y 2-(metoxicarbonil)-3-metilpirazina 1-óxido se llevó a la siguiente etapa sin más purificación.

Etapa 2: 6-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo y 5-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo



Una solución de la mezcla de 3-metil-1-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (850 mg, 5.0550 mmol) y 3-metil-4-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (850 mg, 5.0550 mmol) en tolueno (20 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió oxicloruro de fósforo (1 ml, 30.3 mmol) bajo nitrógeno seguido de DMF (94.400 mg, 0.1 ml, 1.2915 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 4 h y después se calentó a 65 °C durante 6 h. Se evaporó el tolueno y el residuo se trató con oxicloruro de fósforo (8.2250 g, 5 ml, 53.642 mmol) y DMF (188,80 mg, 0.2 ml, 2.5830 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas, después a 65 ^{o}C durante 6 horas hasta la terminación de la conversión. Después, la mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad y se reevaporó con 10 ml de tolueno, se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada (200 ml). La capa acuosa se volvió a extraer con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron ($MgSO_4$), se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (columna de gel de sílice de 80 g, EtOAc al 0-20 %/hexanos) para dar dos isómeros separados, 6-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (730 mg, 77 %) (primer producto en eluir), ESI-MS m/z calc. 186.0196, encontrada 187.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.29 minutos; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8.88 (s, 1H), 3.90 (s, 5H), 2.71 (s, 5H) y 5-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 32 %) (segundo producto en eluir), ESI-MS m/z calc. 186.0196, encontrada 187.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.33 minutos; RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO) δ 8.73 (s, 1H), 3.90 (s, 5H), 2.70 (s, 5H). Método de LC D.

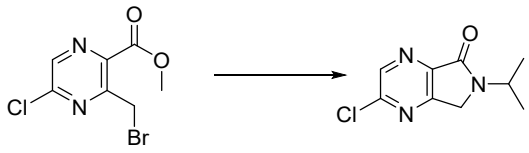
Etapa 3: 3-(bromometil)-5-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 5-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (1 g, 5.3592 mmol), NBS (1.24 g, 6.9669 mmol) y 2,2′-azobis(2-metilpropionitrilo) (130 mg, 0.7917 mmol) en trifluorotolueno

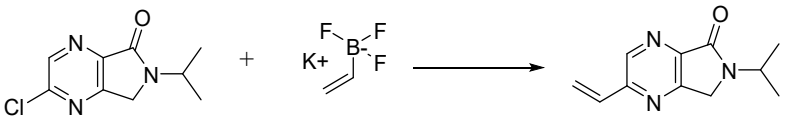
(10 ml) se sometió a reflujo durante 3 h. Se añadió una cantidad adicional de NBS (990 mg, 5.5623 mmol) y la mezcla se sometió a reflujo otras 2 h. La reacción se enfrió a ta y se filtró a través de zeolita, el precipitado se lavó con DCM (2 x 20 ml). El filtrado combinado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-10 % en hexano), para dar 3-(bromometil)-5-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo (1.48 g, 42 %). ESI-MS *m/z* calc. 263.9301, encontrada 267.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.26 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 3-cloro-6-isopropil-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona



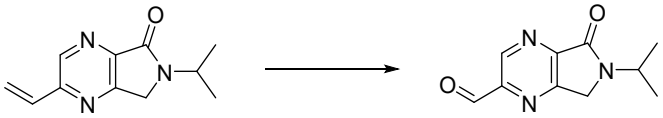
A una solución de 3-(bromometil)-5-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo (4.6 g, 17.326 mmol) e isopropilamina (1.15 g, 19.455 mmol) en acetonitrilo (50 ml), se añadió $NaHCO_3$ (3 g, 35.711 mmol) y la suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La reacción se inactivó con acetato de etilo (200 ml) y agua (20 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo al 0-50 % en hexano) para dar 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona (1.6 g, 39 %) como un sólido de color amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 211.05124, encontrada 212.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.03 minutos; método de LC D.

Etapa 5: 6-isopropil-3-vinil-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona



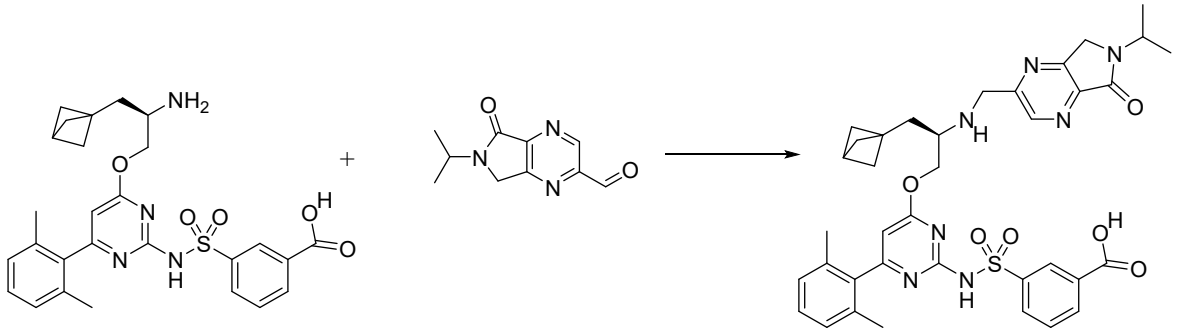
Una mezcla de 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona (1.5 g, 7.0872 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2.4 g, 17.917 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (410 mg, 0.5021 mmol) y TEA (3.2670 g, 4.5 ml, 32.286 mmol) en EtOH (150 ml) se desgasificó y se calentó en un vial sellado durante 2 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice para dar 6-isopropil-3-vinil-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona (1,230 mg, 68 %). ESI-MS *m/z* calc. 203.10587, encontrada 204.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos; método de LC E.

Etapa 6: 6-isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído



A una solución de 6-isopropil-3-vinil-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-7-ona (1.23 g, 6.0520 mmol) en dioxano (60 ml) y H_2O (3 ml) se añadió piridina (1.9560 g, 2 ml, 24.728 mmol), OsO_4 en tBuOH (5 ml de 2.5 % p/v, 0.4917 mmol) y después $NaIO_4$ (5 g, 23.376 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con bicarbonato de sodio (50 ml), se extrajo con DCM (2 x 10 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 12 g con DCM y eluido con EtOAc al 50-100 % en hexanos durante un gradiente de 15 min) para proporcionar 6-isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído (289 mg, 23 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 4.89 – 4.80 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 1.38 (d, J = 3.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 205.08513, encontrada 205.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.67 minutos; método de LC H.

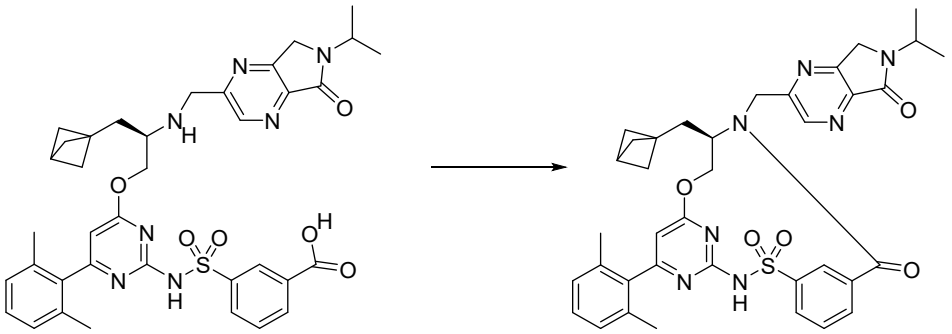
Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-isopropil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (80 mg, 0.1431 mmol), 6-isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído (29.7 mg, 0.1447 mmol), DCM anhidro (0.65 ml) y ácido acético (0.0084 ml, 0.1477 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (0.06 ml, 0.3445 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (188.6 mg, 0.8899 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 6 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-

isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50.0 mg, 45 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 711.2839, encontrada 712.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.31 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-7-oxo-5H-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-16)

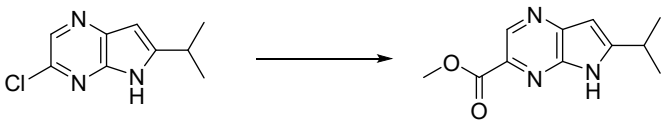


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50.0 mg, 0.06481 mmol) se combinó con CDMT (17.0 mg, 0.09683 mmol) en DMF (5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (21.4 µl, 0.1946 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-7-oxo-5*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (17.8 mg, 39 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.82 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.11 - 4.02 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.95 - 1.79 (m, 2H), 1.64

- 1.54 (m, 6H), 1.34 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 693.2733, encontrada 694.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos. Método de LC A.

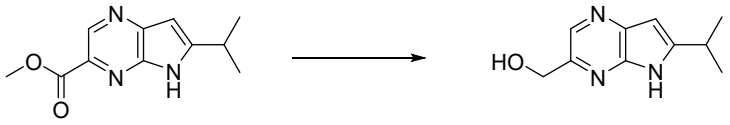
Ejemplo 66: Preparación del Compuesto I-117

Etapa 1: 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo



Se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), complejo con diclorometano (300 mg, 0.3674 mmol) a una suspensión de 3-cloro-6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.38 g, 7.0464 mmol), trietilamina (2.9040 g, 4 ml, 28.698 mmol) en metanol anhidro (16 ml). Se inyectó gas nitrógeno en la suspensión durante 1 min. Después, la mezcla se agitó a 100 °C bajo una presión de monóxido de carbono de 50 psi durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se añadió DCM (50 ml). La mezcla se filtró en Celite y la almohadilla se lavó con DCM (2 x 75 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó sobre gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0 a 80 % en heptanos para proporcionar 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo (180 mg, 12 %) como un polvo esponjoso de color amarillo ESI-MS m/z calc. 219.1008, encontrada 220.2 (M+1)+; tiempo de retención: 1.5 minutos y otra fracción de 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo puro (1.146 g, 74 %) como un polvo de color amarillo pálido ESI-MS *m/z* calc. 219.10078, encontrada 220.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos; método de LC I.

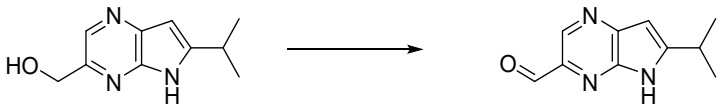
Etapa 2: (6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol



Una solución de 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo (1.14 g, 5.1946 mmol) en THF (60 ml) se enfrió hasta 0 °C y después se añadió lentamente a una suspensión de LAH (500 mg, 13.174 mmol) en THF (60 ml) mantenido a 0 °C. La suspensión resultante se dejó en agitación a esta temperatura durante 1 h. Se añadió agua (1.2 ml) seguido de NaOH acuoso al 15 % (1.2 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente. Se añadieron sulfato de magnesio (3 g) y cloruro de amonio sólido (3 g), y la mezcla de reacción se dejó en agitación durante 1 h y después se filtró en Celite. La torta se lavó con Me-THF (2 x 50 ml) y después los filtrados combinados se concentraron a presión reducida para proporcionar

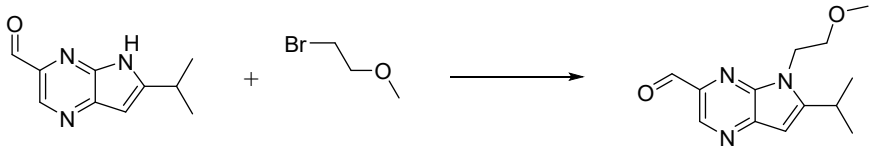
(6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (1.01 g, 98 %) como un sólido de color amarillo ESI-MS m/z calc. 191.1059, encontrada 192.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.21 minutos que fue lo suficientemente puro para usarse directamente en la siguiente reacción sin más purificación. Método de LC I.

Etapa 3: 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído



Se añadió dióxido de manganeso (activado) (4.2 g, 48.311 mmol) a una solución de (6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (500 mg, 2.4316 mmol) en THF (15 ml) y se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró en una almohadilla de Celite y la torta se lavó con Me-THF (100 ml x 3). Los filtrados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se trituró en heptanos, se filtró, se lavó con heptanos y se secó a alto vacío para proporcionar 6-isopropil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (311 mg, 66 %) como un polvo amarillo ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (br. s, 1H), 10.03 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.19 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 189.09021, encontrada 190.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.98 minutos; método de LC J.

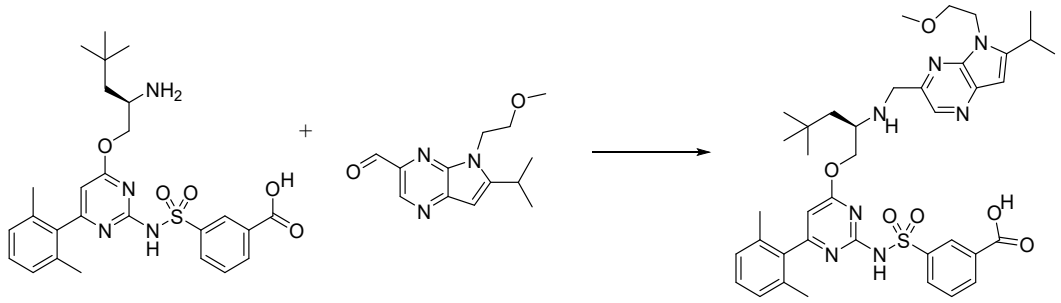
Etapa 4: 6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído



A una solución agitada de 6-isopropilpirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (38 mg, 0.2008 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió carbonato de cesio (135 mg, 0.4143 mmol) en una porción. La mezcla amarilla heterogénea se agitó a temperatura ambiente bajo nitrógeno durante 10 min. Después se añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (30 mg, 0.2158 mmol) y se continuó la agitación durante la noche (18 h). La reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (1.0 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Purificación de la mezcla cruda por HPLC de fase inversa preparativa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) suministró un producto como una goma de color marrón. 6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (27 mg, 54 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.19 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.69 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.79 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.57 - 3.49 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 1.45 (d, *J*

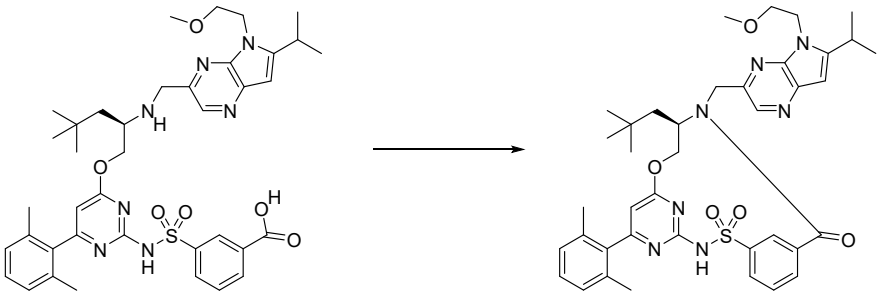
= 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 247.13208, encontrada 248.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.3 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (59 mg, 0.1075 mmol) y 6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (27 mg, 0.1092 mmol) en diclorometano anhidro (400 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (55 µl, 0.3158 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0.3775 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo. ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (53 mg, 63 %) ESI-MS *m/z* calc. 743.3465, encontrada 745.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC A.

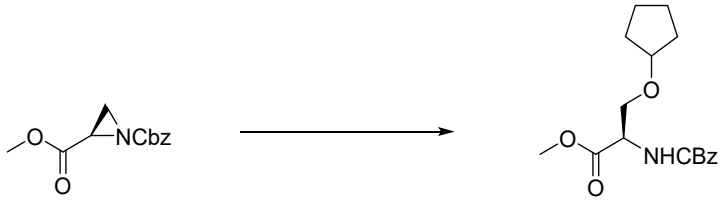
Etapa 6: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-117)



A una solución agitada de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (53 mg, 0.06792 mmol) en DMF anhidro (2.4 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (18 mg, 0.1025 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (50 µl, 0.4548 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto en dos fracciones, ambas como un sólido de color amarillo. Primera fracción (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (27 mg, 54 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.59 (dt, *J* = 14.8, 4.9 Hz, 1H), 4.50 (ddd, *J* = 14.8, 7.0, 4.3 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.30 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.13 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.77 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.2, 1.7 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 725.33594, encontrada 726.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos. y la segunda fracción (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (8 mg, 15 %) ESI-MS *m/z* calc. 725.33594, encontrada 726.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 67: Preparación del Compuesto I-121

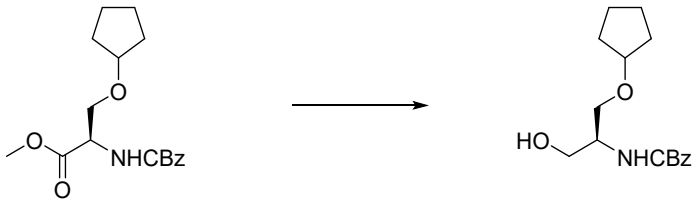
Etapa 1: (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopentoxi)propanoato de metilo



A una solución de *O*1-bencilo *O*2-metilo (2*R*)-aziridin-1,2-dicarboxilato (25.1 g, 96.031 mmol) y ciclopentanol (18.980 g, 20 ml, 220.36 mmol) en CHCl3 (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota

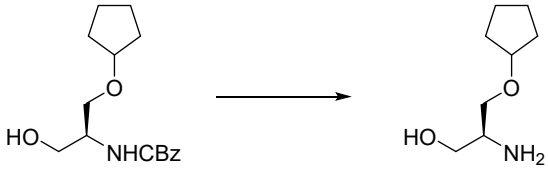
dietil eterato de trifluoruro de boro (2.7600 g, 2.4000 ml, 19.446 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml) y el solvente se eliminó a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con EtOAc (200 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 200 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La solución cruda primero se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Eluyente: metanol al 5-100 % en agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y la mayor parte del metanol se eliminó a presión reducida. La solución acuosa se diluyó con EtOAc (200 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptano) proporcionó (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopentoxi)propanoato de metilo (12.9 g, 42 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.30 (m, 5H), 5.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.47 (dt, *J* = 8.8, 3.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 1.73 - 1.54 (m, 6H, solapado con agua), 1.53 - 1.43 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 321.1576, encontrada 322.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Las fracciones mixtas se combinaron y se purificaron por cromatografía de fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: metanol al 20-70 % en agua) para proporcionar (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopentoxi)propanoato de metilo (11 g, 35 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.30 (m, 5H), 5.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 2H), 4.47 (dt, *J* = 8.7, 3.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.61 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 1.70 - 1.55 (m, 6H, solapado con agua), 1.53 - 1.44 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 321.1576, encontrada 322.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. La purificación también proporcionó (2*S*)-3-(benciloxicarbonilamino)-2-(ciclopentoxi)propanoato de metilo (3.14 g, 10 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.19 - 5.05 (m, 3H), 4.08 - 3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.67 - 3.54 (m, 1H), 3.44 - 3.33 (m, 1H), 1.82 - 1.46 (m, 8H, solapado con agua). ESI-MS m/z calc. 321.1576, encontrada 322.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: N-[(1*S*)-1-(ciclopentoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo



A una solución de (2*R*)-2-(benciloxicarbonilamino)-3-(ciclopentoxi)propanoato de metilo (1.003 g, 3.1179 mmol) en THF (10 ml) y metanol (50 µl) a 0 °C se añadió borohidruro de litio (208 mg, 9.5484 mmol). La reacción se agitó durante 4 horas, después la reacción se diluyó con EtOAc (10 ml). A la solución bifásica se añadió lentamente una solución acuosa de bicarbonato de sodio (10 ml) para mantener la temperatura más abajo de 10 °C. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar *N*-[(1*S*)-1-(ciclopentoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (902 mg, 99 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.52 - 5.41 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 3H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.70 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 1.79 - 1.48 (m, 8H). ESI-MS *m/z* calc. 293.16272, encontrada 294.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.73 minutos; método de LC I.

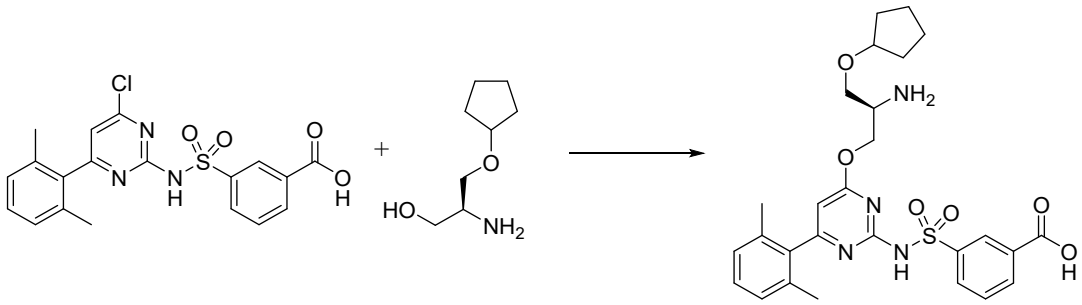
Etapa 3: (2*S*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propan-1-ol



Una solución de *N*-[(1*S*)-1-(ciclopentoximetil)-2-hidroxi-etil]carbamato de bencilo (2.207 g, 7.2148 mmol) en metanol (20 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, después se añadió con paladio sobre carbón (772 mg, 10 % p/p, 0.7254 mmol). Después, la suspensión se burbujeó con hidrógeno durante 5 minutos y después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante 25 horas. La suspensión se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos, después se filtró a través de Celite y se lavó con MeOH (2 x 100 ml). La solución se concentró al vacío y el residuo se diluyó con éter dietílico (20 ml). A la solución a 0 °C se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (7.5 ml de 2 M, 15.000 mmol). A la mezcla de reacción se añadió heptano (20 ml) y la suspensión se agitó a 0 °C durante 15 minutos. El sólido se filtró y se lavó con heptano (2 x 20 ml) para proporcionar (2*S*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propan-1-ol (sal de

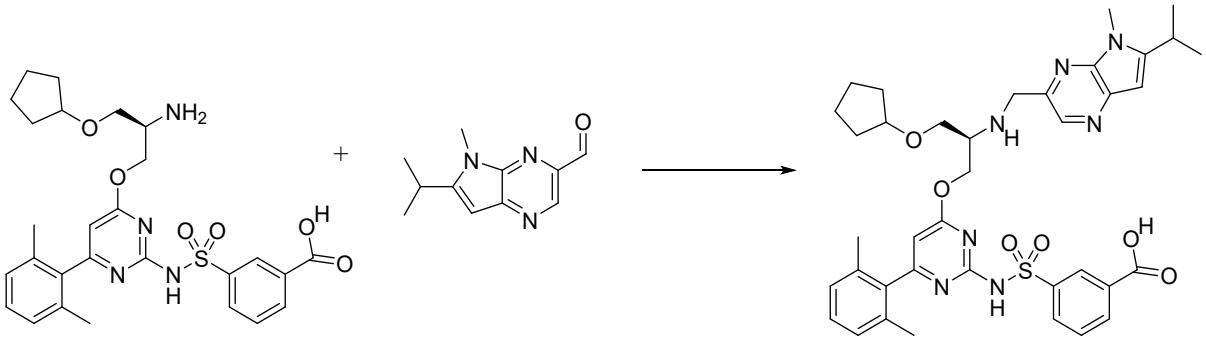
clorhidrato) (1.27 g, 85 %) como un aceite de color gris pálido que se usó en el etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.97 (br. s., 3H), 5.32 - 5.21 (m, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.46 - 3.39 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 1.72 - 1.55 (m, 6H), 1.53 - 1.41 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 160.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.68 minutos; método de LC I.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



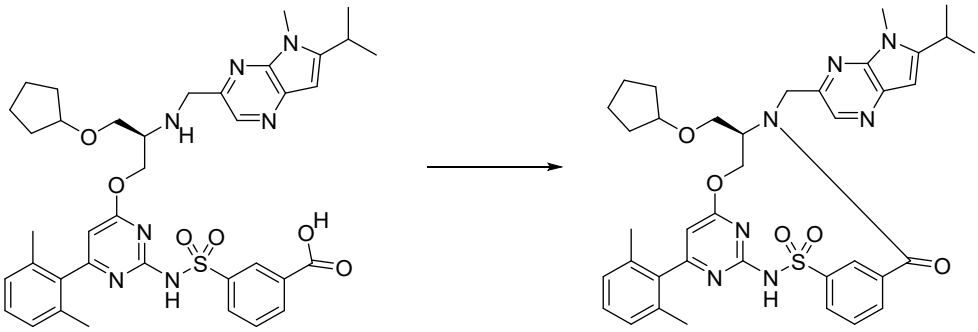
A una solución de (2*S*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (1.009 g, 4.8984 mmol) y ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.012 g, 4.8149 mmol) en MeTHF (50 ml) y DMF (5 ml) a 10 °C se añadió en porciones *terc*-butóxido de sodio (2.845 g, 29.604 mmol). La reacción se agitó a 15 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió hasta 5 °C con un baño helado y después se acidificó lentamente con una solución acuosa de HCl 1N (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Me-THF (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 5-30 % en agua ácida (0.1 % p/p de HCl)) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.59 g, 93 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6 with TFA) δ 8.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.24 (br. d, *J* = 3.4 Hz, 3H), 8.17 - 8.12 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.51 (m, 1H), 2.00 (br. s, 6H), 1.73 - 1.53 (m, 6H), 1.52 - 1.41 (m, 2H), 2H faltante, exchangeable protons. ESI-MS *m/z* calc. 540.2043, encontrada 541.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.4 minutos; método de LC I.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(ciclopentoxi)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(ciclopentoxi)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico; clorhidrato (45 mg, 0.07798 mmol) y 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (15.9 mg, 0.07823 mmol) en diclorometano anhidro (300 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0.2595 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido de color marrón claro. ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(ciclopentoxi)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 69 %) ESI-MS *m/z* calc. 727.3152, encontrada 728.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (11*R*)-11-(ciclopentoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-121)

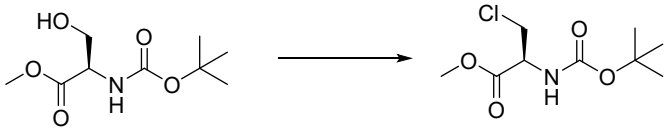


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(ciclopentoxi)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 0.05364 mmol) en DMF anhidro (1.9 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-

1,3,5-triazina (15 mg, 0.08543 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (40 µl, 0.3638 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La purificación de la mezcla de reacción por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) se proporcionó como un sólido de color amarillo. (11*R*)-11-(ciclopentoximetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (24 mg, 62 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 2H), 4.69 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.24 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.17 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.73 - 1.61 (m, 5H), 1.61 - 1.47 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 709.3046, encontrada 710.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 68: Preparación del Compuesto I-123 y el Compuesto I-154

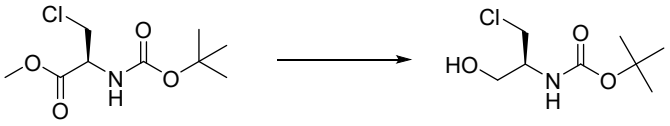
Etapa 1: (2*S*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-cloro-propanoato de metilo



Una solución de trifenilfosfina (6.58 g, 25.087 mmol) y hexacloroetano (5.94 g, 25.091 mmol) en DCM (85 ml) Se añadió en una porción a una solución de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-hidroxi-propanoato de metilo (5 g, 22,807 mmol) en DCM (17 ml) bajo atmósfera de argón. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después la reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). El producto se extrajo con diclorometano (2x30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro. La solución se concentró a presión reducida y después se trituró con éter dietílico (50 ml). Después de la filtración y evaporación del solvente, el producto crudo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 80 g, que eluyó del 0 % al 20 % de acetato de etilo en heptanos para dar (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cloro-propanoato de metilo (3.93 g, 72 %) como un aceite de color aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.55 - 5.34 (m, 1H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 4.02 - 3.83 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

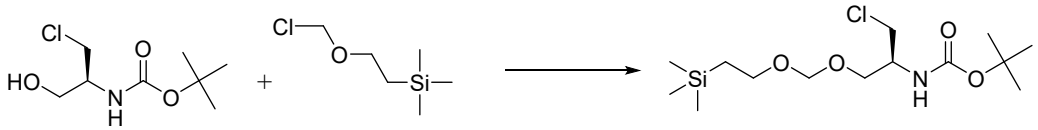
ESI-MS m/z calc. 237.07678, encontrada nulo (M+)+; 138.2 (M-99)+; tiempo de retención: 1.7 minutos; método de LC I.

Etapa 2: *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (2*S*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-cloro-propanoato de metilo (3.93 g, 16.535 mmol) en etanol (47 ml) y THF (9 ml) a 0 °C se añadió en porciones borohidruro de litio (441 mg, 18.220 mmol). La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó aún más durante la noche. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml). Después, los volátiles se evaporaron y el residuo se repartió entre agua (60 ml) y EtOAc (60 ml). Después de la separación, la fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (60 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a alto vacío para dar *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (3.53 g, 94 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (br. s., 1H), 4.08 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.80 - 3.58 (m, 3H), 2.13 (br. s., 1H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 209.08188, encontrada 110.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos; método de LC I.

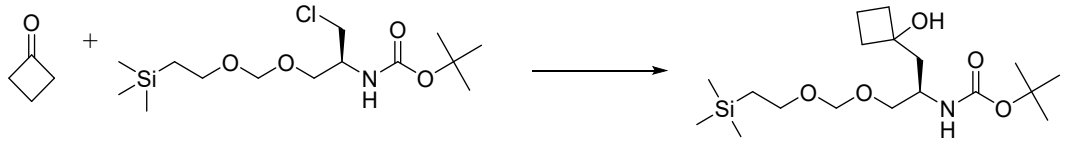
Etapa 3: *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (3.53 g, 16.836 mmol) en DCM (70 ml) a 0 °C, se añadió diisopropiletilamina (4.6004 g, 6.2 ml, 35.595 mmol) seguido de 2-(clorometoxi)etil-trimetil-silano (5.2752 g, 5.6 ml, 31.641 mmol) gota a gota. Se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla de reacción se concentró al vacío y después se diluyó con EtOAc (100 ml), después se añadió agua (50 ml) y la fase orgánica se separó. El producto se extrajo con EtOAc (100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice de 80 g, que eluyó de 0 % a 15 % de acetato de etilo en heptanos para dar *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-(2-trimetilsililetoxi metoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (4.175 g, 73 %)

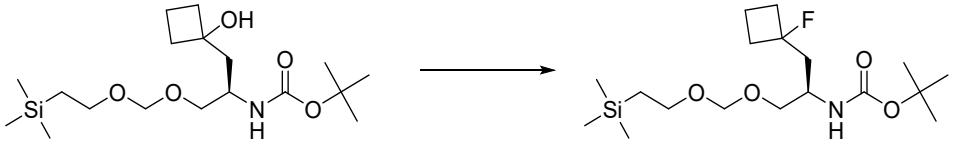
^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.11 - 4.96 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.02 (br. s., 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.0, 3.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.53 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.02 - 0.92 (m, 2H), 0.04 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 339.16327, encontrada 0.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos; método de LC I.

Etapa 4: *N*-[(1*R*)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*S*)-1-(clorometil)-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (2.89 g, 8.5017 mmol) en THF seco (115 ml) bajo atmósfera de N_2, enfriada a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-BuLi en hexanos (13.9 ml de 1.6 M, 22.240 mmol). Se continuó la agitación durante 15 min, después se añadió gota a gota 2*H*-naftalen-2-ida de litio en THF (52 ml de 1 M, 52.000 mmol) durante 5 min. La solución se agitó a -78 °C durante una hora, después se añadió gota a gota una solución de ciclobutanona (1.5946 g, 1.7 ml, 22.751 mmol) en THF (15 ml) (en tamices moleculares durante la noche). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 16 h, después se inactivó con la adición gota a gota de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se dejó alcanzar la ta. La reacción se diluyó con MTBE (150 ml) y una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con MTBE (2x150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 120 g, que eluyó del 0 % al 20 % de acetato de etilo en heptanos para dar *N*-[(1*R*)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (2.85 g, 89 %) como un aceite de color aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 375.2441, encontrada 398.2 (M+23)+; nulo (M-)+; tiempo de retención: 2.05 minutos; método de LC I.

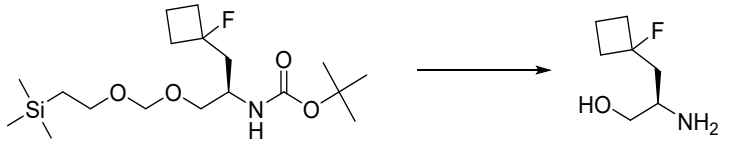
Etapa 5: *N*-[(1*R*)-1-[(1-fluorociclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvió *N*-[(1*R*)-1-[(1-hidroxiciclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoxi metoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (1.2 g, 3.1951 mmol) en DCM (30 ml). A esta solución se añadió piridina (508.56 mg,

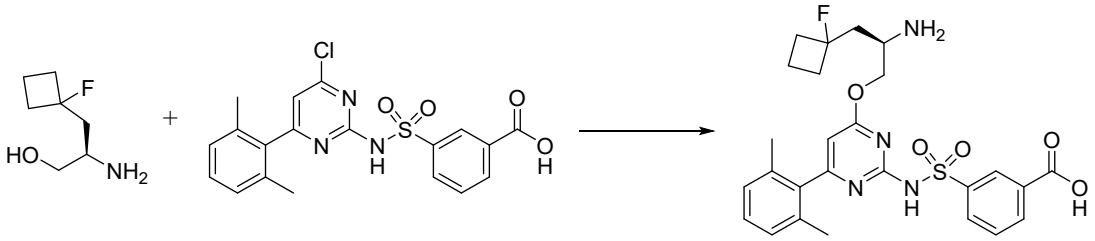
0.52 ml, 6.4293 mmol) seguida de desoxoflúor en THF (882.30 mg, 1.73 ml de 50 % p/p, 1.9940 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante la noche. La reacción no se completó. Otra adición de piridina (254.28 mg, 0.26 ml, 3.2147 mmol) seguida de desoxoflúor en THF (351.90 mg, 0.69 ml de 50 % p/p, 0.7953 mmol) se añadió para completar la reacción. La reacción se agitó durante una hora a ta. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (30 ml). La mezcla de reacción se lavó con ácido cítrico al 10 % (ac) (30 ml) y bicarbonato de sodio (ac.) sat. (30 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, que eluyó del 0 % al 30 % de acetato de etilo en heptanos para dar *N*-[(1*R*)-1-[(1-fluorociclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (266 mg, 22 %) como un aceite de color aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.95 (br. s., 1H), 4.68 (s, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.67 - 3.59 (m, 3H), 3.59 - 3.50 (m, 1H), 2.40 - 2.22 (m, 3H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.01 - 0.93 (m, 2H), 0.03 (s, 9H). 19F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -130.13 - -131.67 (m, 1F). ESI-MS m/z calc. 377.23978, encontrada 400.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos; método de LC I.

Etapa 6: (2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propan-1-ol



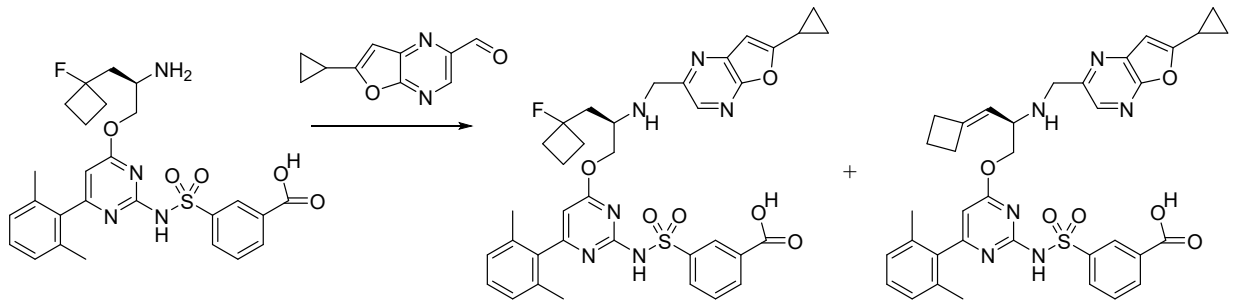
A una solución de *N*-[(1*R*)-1-[(1-fluorociclobutil)metil]-2-(2-trimetilsililetoximetoxi)etil]carbamato de *terc*-butilo (266 mg, 0.7045 mmol) disuelto en DCM (6 ml) se añadió TFA (1.4800 g, 1 ml, 12.980 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 horas. La reacción se concentró hasta la sequedad al vacío para dar (2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propan-1-ol (sal de trifluoroacetato) (184 mg, 100 %) como un aceite de color marrón crudo. ESI-MS *m/z* calc. 147.10594, encontrada 148.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.34 minutos; método de LC I.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (88 mg, 0.2106 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propan-1-ol (sal de trifluoroacetato) (45 mg, 0.1723 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (11.3 ml) y DMF (1.1 ml) a 0 °C se añadió *terc*-butóxido de sodio (100 mg, 1.0405 mmol) en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 0.5 horas. Una segunda cantidad de *terc*-butóxido de sodio (50 mg, 0.5203 mmol) se añadió a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se acidificó con ácido clorhídrico 1N (5 ml) a 0 °C y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18} GOLD de 15.5 g mediante el uso de MeCN en agua ácida (contiene HCl al 0.1 % p/p) al 5 % para 1 CV, después al 100 % durante 25 CV. El producto se disolvió en un mínimo de acetonitrilo y agua y se liofilizó durante la noche para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (22 mg, 15 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 528.18427, encontrada 529.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.36 minutos; método de LC J.

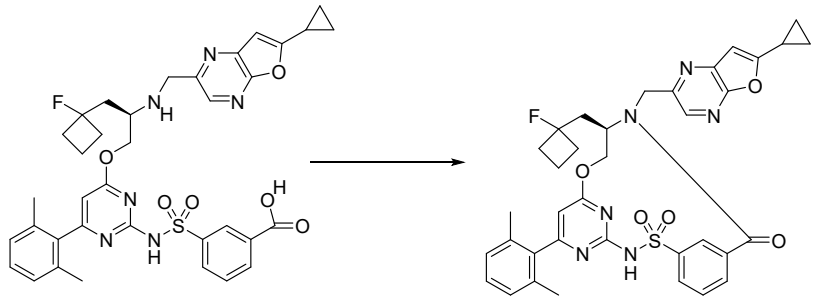
Etapa 8: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico y ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutiliden-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

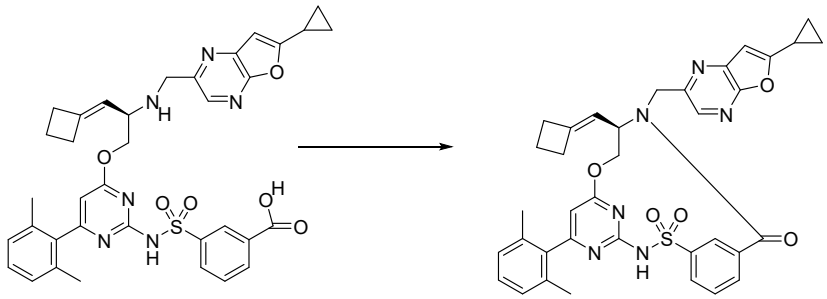


En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico; clorhidrato

(40 mg, 0.07079 mmol) y 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (13.4 mg, 0.07121 mmol) en diclorometano anhidro (300 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0.2595 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con HCl 1 M acuoso (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar dos fracciones, ambas como un sólido de color blanco. ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 38 %) ESI-MS *m/z* calc. 700.2479, encontrada 701.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos y ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutiliden-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (9 mg, 18 %) ESI-MS *m/z* calc. 680.2417, encontrada 681.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC A.

Etapa 9: (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-fluorociclobutil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Compuesto I-123 y (11*R*)-11-(ciclobutilidenmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6- dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Compuesto I-154



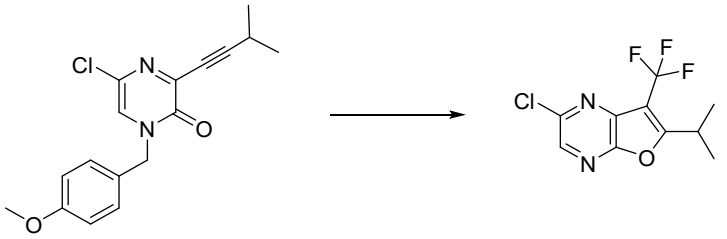


Se llevaron a cabo dos reacciones separadas. Reacción 1: A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-fluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 0.02713 mmol) en DMF anhidro (1 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (8 mg, 0.04557 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (20 µl, 0.1819 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Reacción 2: A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-ciclobutiliden-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (9 mg, 0.01255 mmol) en DMF anhidro (0.5 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (4 mg, 0.02278 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (10 µl, 0.09096 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. Las dos reacciones se combinaron, ya que ambas tenían el otro componente en cantidades significativas, y se purificaron por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) para proporcionar dos productos como sólidos blancos. El primer compuesto eluido (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-fluorociclobutil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (10 mg, 53 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.65 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.32 - 2.16 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 682.23737, encontrada 683.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos y el segundo compuesto eluido (11*R*)-11-(ciclobutilidenmetil)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.5 mg, 14 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.38 - 5.28 (m, 2H), 5.25 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.71 - 4.60 (m, 1H), 4.46 - 4.35 (m, 2H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.22 - 1.10 (m, 4H).

ESI-MS *m/z* calc. 662.23114, encontrada 663.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos. Método de LC A.

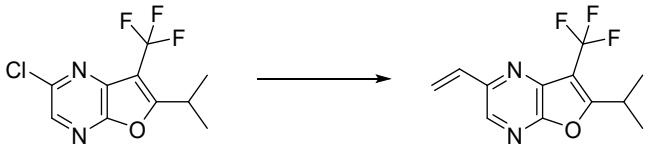
Ejemplo 69: Preparación del Compuesto 126

Etapa 1: 2-cloro-6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazina



A un vial secado al microondas se añadió 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona (5 g, 15.784 mmol), reactivo de Umemoto (9.57 g, 23.668 mmol), CuBr (2.28 g, 15.894 mmol) bajo nitrógeno. Después se añadió DMA anhidro (13.3 ml) y la mezcla se calentó a 50 °C durante 30 minutos, después la reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. A la reacción se añadió HCl 1 M (50 ml) y se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml), se lavó con salmuera (2 x 100 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 330 g con tolueno y eluido con éter dietílico al 0-1 % en hexanos durante un gradiente de 20 min, después se mantuvo en éter dietílico al 1 % en hexanos durante 40 minutos) para proporcionar 2-cloro-6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazina (2.145 g, 41 %) como un sólido incoloro RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.28 (s, 1H), 3.62 – 3.51 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6,8Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 264.0277, encontrada 265.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.61 minutos; método de LC D.

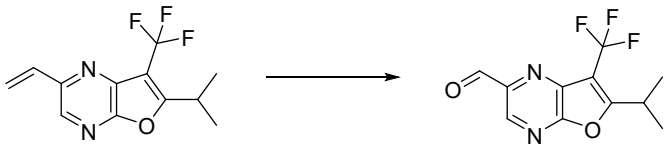
Etapa 2: 6-isopropil-7-(trifluorometil)-2-vinil-furo[2,3-b]pirazina



Bajo una atmósfera de argón, se añadieron 2-cloro-6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazina (1.95 g, 6.2634 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (2.47 g, 18.440 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (419.0 mg, 0.5131 mmol) a un vial. A la mezcla se añadió EtOH desgasificado (58 ml) y TEA (3.3614 g, 4.63 ml, 33.219 mmol). La mezcla se desgasificó además durante 5 minutos, se selló bajo argón y se calentó en un baño de aceite a 90 ºC durante 30 minutos. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 220 g con tolueno y eluido con éter dietílico al 0-3.5 % en

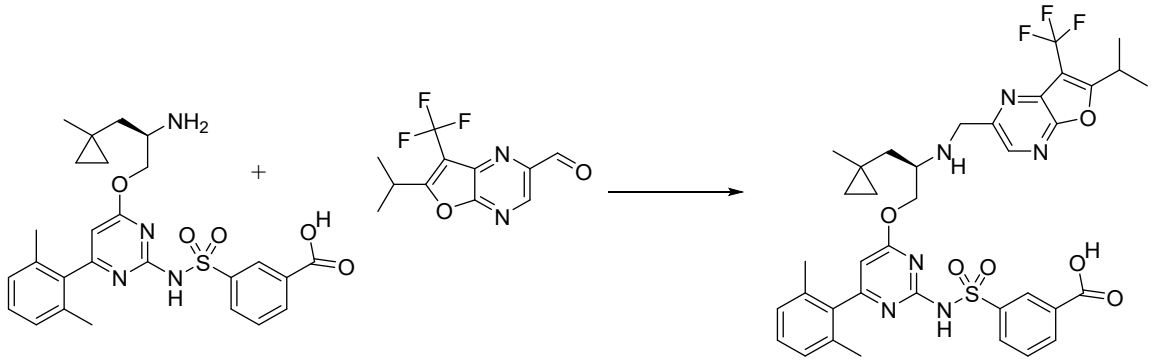
hexanos durante un gradiente de 50 minutos) para proporcionar 6-isopropil-7-(trifluorometil)-2-vinil-furo[2,3-b]pirazina (1 g, 62 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 256.08234, encontrada 257.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.76 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



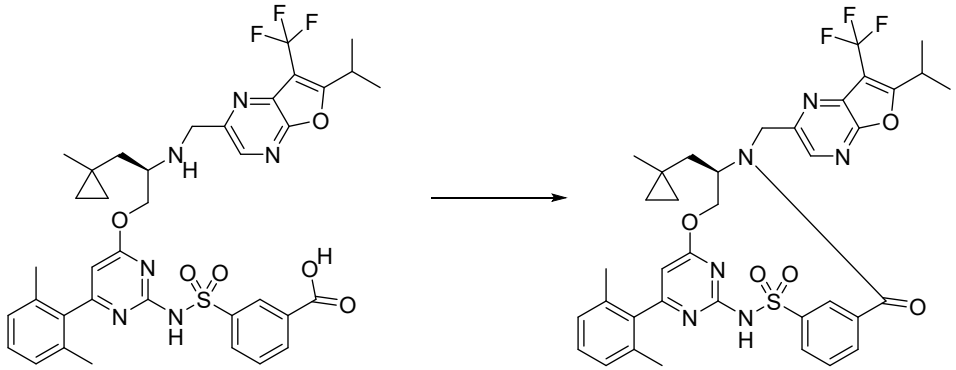
A una solución de 6-isopropil-7-(trifluorometil)-2-vinil-furo[2,3-b]pirazina (120 mg, 0.4683 mmol) en dioxano (1.20 ml) H2O (0.408 ml) se añadió piridina (74.328 mg, 0.076 ml, 0.9397 mmol), OsO_4 en tBuOH (0.240 ml de 2.5 % p/v, 0.0236 mmol), después $NaIO_4$ (400 mg, 1.8701 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente 2 h. Después se añadieron OsO_4 en tBuOH (1.2 ml de 2.5 % p/v, 0.1180 mmol) y piridina (146.70 mg, 0.150 ml, 1.8546 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml), se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml), se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de sílice de 12 g con tolueno y eluido con EtOAc al 0-10 % en hexanos durante un gradiente de 30 min) para proporcionar 6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (64.6 mg, 53 %) como un aceite de color aceite incoloro ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 3.63 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ^{19}F RMN (470 MHz, Cloroformo-*d*) δ -56.92. ESI-MS *m/z* calc. 258.0616, encontrada 259.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.45 minutos; método de LC H.

Etapa 4: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (90 mg, 0.1645 mmol), 6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (43.0 mg, 0.1665 mmol), DCM anhidro (0.75 ml) y ácido acético (13.2 µl, 0.2321 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (60.2 µl, 0.3456 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (210.7 mg, 0.9941 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (99.1 mg, 73 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 752.2604, encontrada 753.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos; método de LC A.

Etapa 5: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-126)

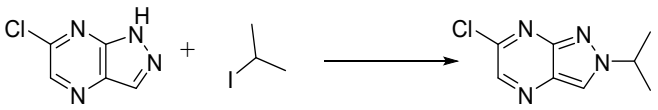


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (99.1 mg, 0.1205 mmol) se combinó con CDMT (21.9 mg, 0.1247 mmol) en DMF (10 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (60.3 µl, 0.5485 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x130 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El

producto crudo se diluyó con DMSO y MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-isopropil-7-(trifluorometil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil) metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (32.5 mg, 36 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 - 8.75 (m, 0H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 7.99 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.50 - 4.40 (m, 2H), 4.20 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.56 (h, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.47 - 1.42 (m, 7H), 0.44 (s, 3H), 0.36 - 0.29 (m, 1H), 0.27 - 0.19 (m, 1H), 0.15 - 0.08 (m, 1H), 0.03 - 0.00 (m, 1H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -56.68. ESI-MS *m/z* calc. 734.2498, encontrada 735.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos; método de LC A.

Ejemplo 70: Preparación del Compuesto I-128

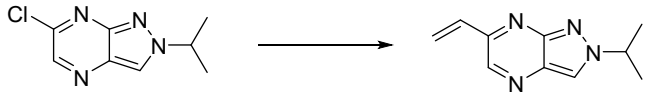
Etapa 1: 6-cloro-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazina (5 g, 31.380 mmol) en THF seco (50 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS (1 M en THF) (50 ml de 1 M, 50.000 mmol) seguido de 2-yodopropano (17.030 g, 10 ml, 100.18 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a 70 °C durante 18 horas. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y la mezcla se filtró en una almohadilla de celite. La almohadilla de Celite se lavó con EtOAc (250 ml) y la mezcla se concentró al vacío. Se añadieron agua (250 ml) y EtOAc (250 ml), y la capa orgánica se lavó con agua (2 x 250 ml) y salmuera (1 x 250 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un 100 g cartucho C_{18} GOLD, que eluyó con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-cloro-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina (1.15 g, 19 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.46 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 4.84 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS

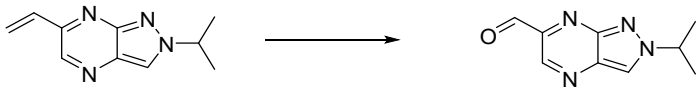
m/z calc. 196.05157, encontrada 197.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 2-Isopropil-6-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina (1.15 g, 5.8425 mmol) en tolueno (10 ml) se añadió tributil(vinil)estannano (3.7 g, 11.668 mmol) seguido de cloruro de litio (745 mg, 17.573 mmol) y yoduro de cobre (225 mg, 1.1814 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (675 mg, 0.5841 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se agitó a 80 °C durante 4 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) y la mezcla se filtró en una almohadilla de Celite. La almohadilla se enjuagó con EtOAc (100 ml) y la mezcla se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un 275 g cartucho C_{18} GOLD, que eluyó con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 2-isopropil-6-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina (970 mg, 86 %) como un aceite de color negro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.98 (dd, *J* = 17.6, 11.0 Hz, 1H), 6.52 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.73 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.84 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H),1.71 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 188.1062, encontrada 189.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.45 minutos; método de LC I.

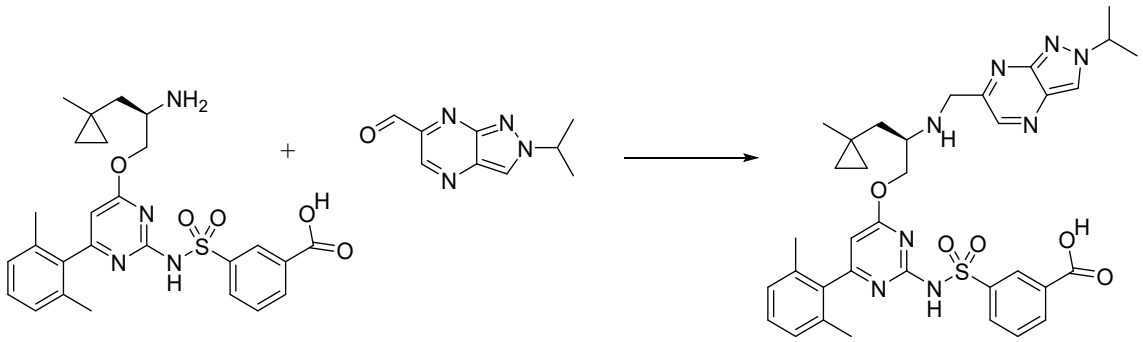
Etapa 3: 2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-carbaldehído



A una solución agitada de 2-isopropil-6-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina (950 mg, 4.9411 mmol) en una mezcla de THF (20 ml) y agua (10 ml) a 0 °C se añadió NMO (1.16 g, 9.9022 mmol) seguido de OsO_4 (en solución de tBuOH) (2.5 g, 2.5 % p/p, 0.2458 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se añadió peryodato de sodio (4.25 g, 19.870 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron

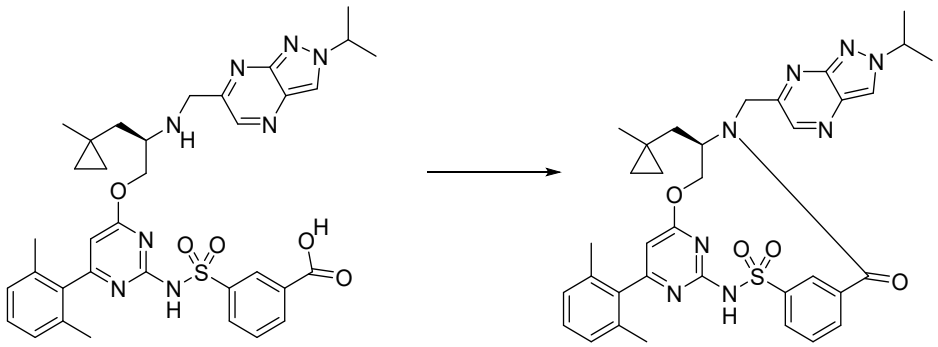
y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice (40 g de oro), que eluyó con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación de 2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-carbaldehído (500 mg, 53 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 4.95 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 190.08546, encontrada 191.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos; método de LC K.

Etapa 4: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (89.5 mg, 0.1636 mmol), 2-isopropilpirazolo [3,4-b]pirazin-6-carbaldehído (31.5 mg, 0.1656 mmol), DCM anhidro (0.75 ml) y ácido acético (13.9 µl, 0.2444 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (59.9 µl, 0.3439 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (210.5 mg, 0.9932 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (83.9 mg, 70 %) como un sólido de color rojo-blanco. ESI-MS *m/z* calc. 684.28424, encontrada 685.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.21 minutos. Método de LC A.

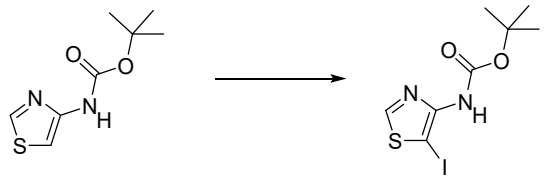
Etapa 5: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-128-)



El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (83.9 mg, 0.1140 mmol) se combinó con CDMT (21.9 mg, 0.1247 mmol) en DMF (9.5 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (62.7 µl, 0.5703 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 22 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-6-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (28.9 mg, 38 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.62 - 8.58 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.35 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 1H), 4.86 (hept, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.54 - 4.39 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.71 (d, 6H), 1.59 - 1.49 (m, 1H), 0.48 (s, 3H), 0.37 - 0.30 (m, 1H), 0.29 - 0.20 (m, 1H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 666.2737, encontrada 667.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. Método de LC A.

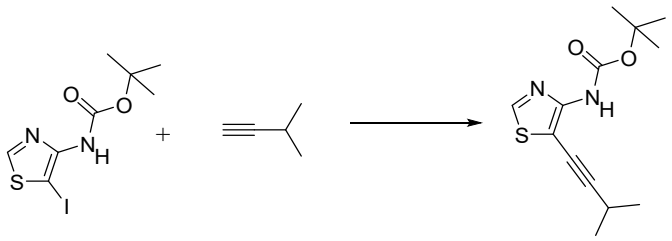
Ejemplo 71: Preparación del Compuesto III-20

Etapa 1: *N*-(5-yodotiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo



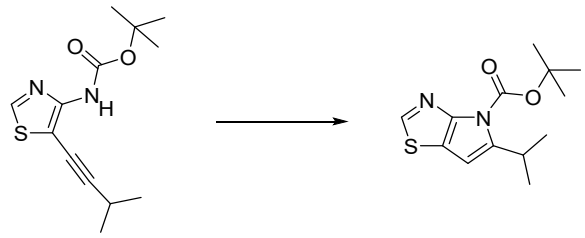
A un matraz secado a la llama (1000 ml) se añadieron *N*-tiazol-4-ilcarbamato de *terc*-butilo (6.5 g, 31,809 mmol), NIS (8.4 g, 36.589 mmol) y DCE (319 ml). La solución se agitó bajo una atmósfera de N_2 a temperatura ambiente durante 17 h. Después, la solución se lavó con H_2O (2x50 ml) y solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (100 ml). La capa orgánica se secó con sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna: 300 gramos de HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 5 % a 30 % en heptano, 8 CV) para proporcionar *N*-(5-yodotiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (7.4553 g, 72 %) como cristales blancos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (s, 1H), 6.63 - 6.44 (m, 1H), 1.54 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 325.9586, encontrada nulo (M+)+; 271.0 (M-55)+; tiempo de retención: 1.64 minutos; método de LC I.

Etapa 2: *N*-[5-(3-metilbut-1-inil)tiazol-4-il]carbamato de *terc*-butilo



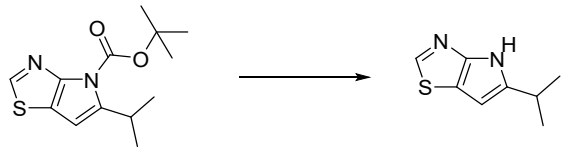
A un matraz secado a la llama (250 ml) se añadió THF (66 ml). Después, el N_2 se burbujeó en la solución durante 15 minutos. Después de eso, se añadieron CuI (367 mg, 1.9270 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (550 mg, 0.6735 mmol), carbonato de cesio (11 g, 33.761 mmol) y *N*-(5-yodotiazol-4-il)carbamato de *terc*-butilo (6.63 g, 20.328 mmol) bajo atmósfera de N_2. La mezcla se agitó a 50 °C durante 15 minutos. Después, se añadió 3-metilbut-1-ino (1.3847 g, 2.7 ml, 20.328 mmol) en THF (3.5 ml) durante 40 minutos. La reacción se agitó a 50 °C durante 7 h. Después, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró a través de la almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna: 40 g HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 5 a 30 % en heptano; 12 CV) para proporcionar *N*-[5-(3-metilbut-1-inil)tiazol-4-il]carbamato de *terc*-butilo (4.5 g, 82 %) como un polvo de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 6.77 (br. s, 1H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 266.1089, encontrada 211.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 5-isopropilpirrolo[2,3-d]tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo



El *N*--[5-(3-metilbut-1-inil)tiazol-4-il]carbamato de *terc*-butilo (4 g, 15.017 mmol), yoduro de cobre (I) (2.88 g, 15.122 mmol) y carbonato de cesio (9.8 g, 30.078 mmol) se añadieron en un tubo de alta presión, y se añadieron *N,N,N′,N′*-tetrametiletilendiamina (7.7600 g, 10 ml, 66.779 mmol) y THF (40 ml). El tubo se desgasificó con N_2 y se agitó a 80 °C durante 24 horas. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna: 40 g HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 2 % en heptano, 4 CV; acetato de etilo al 5 a 30 % en heptano, 7 CV) para proporcionar 5-isopropilpirrolo[2,3-d]tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (2.3095 g, 58 %) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (s, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 3.72 - 3.61 (m, 1H), 1.69 (s, 9H), 1.31 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 266.1089, encontrada 211.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos; método de LC I.

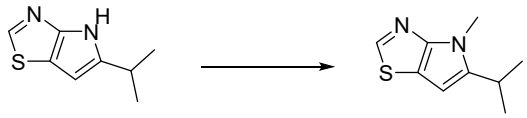
Etapa 4: 5-isopropil-4H-pirrolo[2,3-d]tiazol



A un matraz secado a la llama (10 ml) se añadió 5-isopropilpirrolo[2,3-d]tiazol-4-carboxilato de *terc*-butilo (4.6 g, 17.253 mmol) y DCM (180 ml). La solución se agitó en un baño de solución de NaCl saturado con hielo durante 15 minutos. Después, se añadió gota a gota TFA (8.8800 g, 6 ml, 77.879 mmol) mediante el uso de un embudo adicional y se agitó durante la noche (15 h). Se añadió TFA suplementario (88,800 g, 60 ml, 778.79 mmol) mediante el uso de un embudo adicional durante 1 hora mientras se mantenía el matraz en un baño de solución de NaCl saturado con hielo. La solución resultante se agitó durante 5 horas. Después, la mezcla se vertió en una mezcla de hielo-agua (200 ml). Después de eso, el valor de pH de la mezcla se ajustó con solución acuosa fría de NaOH (6N) a 8-9. Las capas se separaron y la capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se evaporó a presión reducida y se liofilizó durante el fin de semana para proporcionar un 5-isopropil-4*H*-pirrolo[2,3-d]tiazol crudo (2.6275 g, 92 %) como un sólido de color marrón. ^{1}H NMR

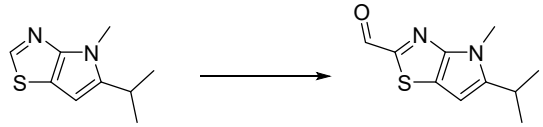
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.56 - 9.20 (br. s, 1H), 8.43 (s, 1H), 6.22 - 6.08 (m, 1H), 3.18 - 3.02 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 166.05647, encontrada 167.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos; método de LC I.

Etapa 5: 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol



A una suspensión de 5-isopropil-4*H*-pirrolo[2,3-d]tiazol (2.6 g, 15.624 mmol) en DMF (59 ml) en un matraz secado a la llama se añadió carbonato de cesio (6.62 g, 20.318 mmol). La mezcla se agitó en un baño de agua con hielo durante 20 minutos. Después, se añadió gota a gota dimetilsulfato (3.0590 g, 2.3 ml, 24.252 mmol). Después de eso, la mezcla se dejó calentar hasta temperatura ambiente (en baño de agua) y se agitó durante la noche (22 h). Se retiró el baño de agua y se añadieron dimetilsulfato (1.1970 g, 0.9 ml, 9.4901 mmol) y carbonato de cesio (3 g, 9.2076 mmol) suplementarios. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se inactivó al añadir agua fría (100 ml). La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3). Las capas se separaron y las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna: 40 gramos de HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 2 % en heptano, 6 CV; 5 %, 4 CV después 5 % a 25 %, 5 CV). Las fracciones deseadas se recolectaron y se concentraron para proporcionar 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol (1.53 g, 52 %) como un líquido amarillo. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 180.07211, encontrada 181.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos; método de LC I.

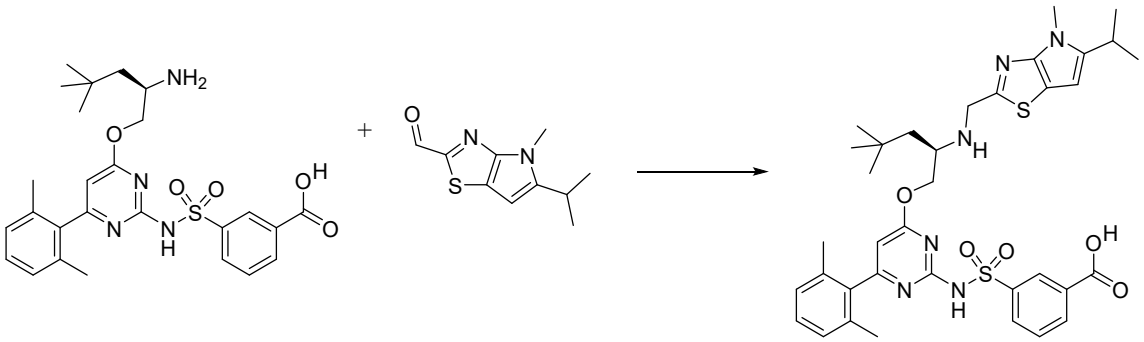
Etapa 6: 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-carbaldehído



A un matraz que contenía 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol (1.15 g, 6.0986 mmol) se añadió THF (41.5 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 20 minutos. Después, se añadió solución de LHMDS en THF (10.8 ml de 1 M, 10,800 mmol). La solución se agitó durante 40 minutos y se añadió DMF (2.5488 g, 2.7 ml, 34.870 mmol). La solución se agitó durante 3 horas. Después, la mezcla se vertió en solución de NH_4Cl fría sat. (50 ml) y la mezcla resultante se extrajo con acetato

de etilo (3 X 30 ml). Se separaron las capas orgánicas y la capa acuosa. Las capas orgánicas se combinaron y se evaporaron a presión reducida para proporcionar un producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (columna: 12 g HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 5 % en heptano, 5 CV; acetato de etilo al 5 a 30 % en heptano, 12 CV) para proporcionar 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-carbaldehído (1.4 g, 38 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.98 - 9.94 (m, 1H), 6.29 - 6.24 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 1.38 - 1.35 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 208.06703, encontrada 209.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos; método de LC I.

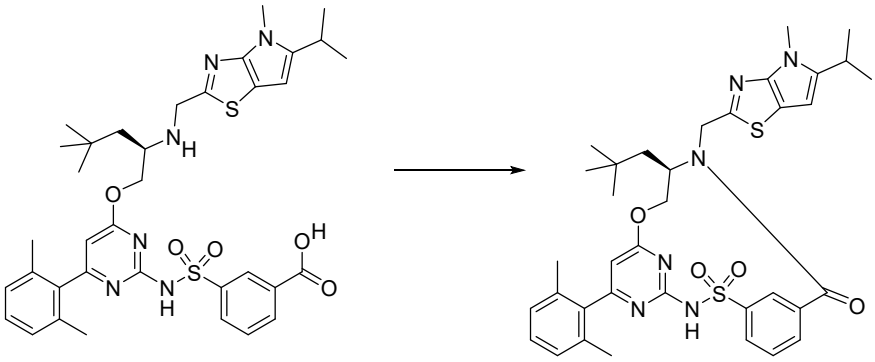
Etapa 7: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A un matraz secado a la llama (100 ml) se añadieron 5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-carbaldehído (162 mg, 0.2668 mmol) y ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (147 mg, 0.2677 mmol) y diclorometano (26 ml). La solución se agitó en un baño de agua con hielo. Después de 40 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (171 mg, 0,8068 mmol). Después de otros 40 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio suplementario (80 mg, 0.3775 mmol). Después de otros 40 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio suplementario (107 mg, 0.5049 mmol). La solución se agitó en un baño de agua con hielo durante la noche. La mezcla se evaporó para proporcionar un crudo que se purificó con cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: HP Gold de 15.5 gramos; gradiente: acetonitrilo de 5 a 100 % en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido HCl, 18 CV) para proporcionar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (94 mg, 43 %) como un polvo de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, methanol-d_4) δ 8.71 - 8.69 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 8.19 - 8.14 (m, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.18 - 7.13 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 4.78 - 4.74 (m, 1H), 4.75 - 4.64 (m, 3H), 4.52 - 4.46 (m,

1H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.82 - 3.78 (m, 3H), 3.15 - 3.06 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.67 (m, 1H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.05 (s, 9H), -0.19 - -0.34 (m, 3H). (faltan 2 H, un protón lábil; uno es protón de alqueno probablemente debido al solapamiento con agua o intercambio D-H) ESI-MS *m/z* calc. 704.28143, encontrada 705.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos; método de LC I.

Etapa 8: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-20)

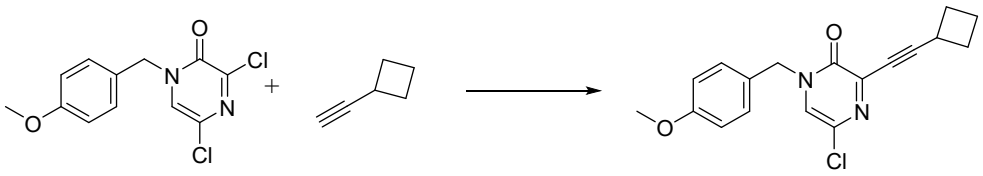


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.0766 mmol) se disolvió en DMF (0.7 ml) y acetato de etilo (5.4 ml) en un matraz (25 ml). La solución se enfrió en un baño de agua con hielo y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió trietilamina (58.080 mg, 80 µl, 0.5740 mmol). Después de otros 5 minutos, se añadió solución de anhídrido propilfosfónico en acetato de etilo (181 mg, 50 % p/p, 0.2844 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a 0 °C, después se agitó a temperatura ambiente durante la noche (18 h). La reacción se lavó con agua (10 ml) y salmuera (10 ml) y la solución resultante se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite de color amarillo brillante que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 15.5 g HP C_{18} Gold; gradiente: acetonitrilo al 30 a 100 % en agua que contiene 0.1 % v/v de HCl; 18 CV). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el agua restante se coevaporó con metanol (3 x 10 ml). El residuo se liofilizó para proporcionar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(5-isopropil-4-metil-pirrolo[2,3-d]tiazol-2-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de clorhidrato) (23 mg, 40 %) como un polvo de color marrón pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 - 8.69 (m, 1H), 8.19 - 8.11 (m, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 1H), 7.75 - 7.66 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.11 -

7.05 (m, 2H), 6.32 - 6.28 (m, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.24 (m, 1H), 4.74 - 4.66 (m, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.19 - 4.09 (m,1H), 3.87 (s, 3H), 3.09 - 3.00 (m, 1H), 2.05 (br. s, 6H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.61 - 1.52 (m, 1H), 1.35 - 1.31 (m, 6H), 0.61 (s, 9H). (faltan 2 H, protones lábiles) ESI-MS *m/z* calc. 686.2709, encontrada 686.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.1 minutos; método de LC J.

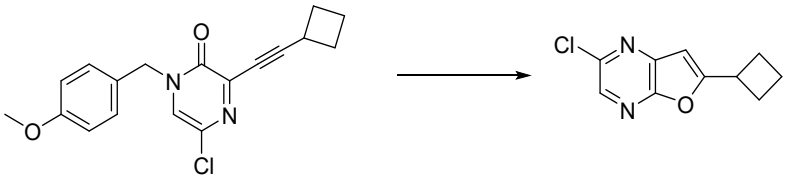
Ejemplo 72: Preparación del Compuesto I-134

Etapa 1: 5-cloro-3-(2-ciclobutiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (575 mg, 2.017 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (26 mg, 0.03704 mmol), CuI (18 mg, 0.09451 mmol) en DMF (4.5 ml) y TEA (1.7 ml, 12.20 mmol). Después, se añadió etinilciclobutano (245 mg, 3.058 mmol) y se selló el recipiente. La mezcla se irradió a 80 °C μW durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como una goma de color marrón 5-cloro-3-(2-ciclobutiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (621.2 mg, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 328.09787, encontrada 329.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos. Método de LC A.

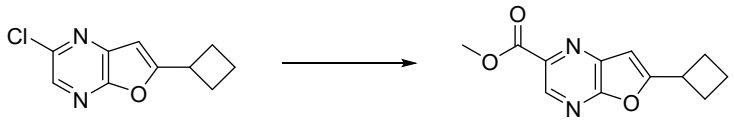
Etapa 2: 2-cloro-6-ciclobutil-furo[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-cloro-3-(2-ciclobutiletinil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (621 mg, 1.889 mmol) en DCM (12 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (25 mg, 0.09730 mmol) (sal de plata) y TFA (1.3 ml, 16.87 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. El residuo se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar como un sólido blanquecino 2-cloro-6-ciclobutil-furo[2,3-b]pirazina (230 mg,

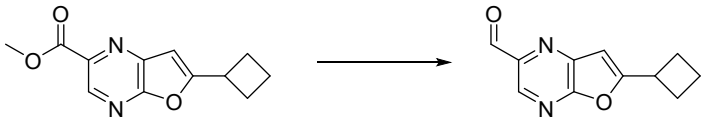
58 %), ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.37 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.86 - 3.79 (m, 1H), 2.42 - 2.28 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 208.04034, encontrada 209.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.85 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-cloro-6-ciclobutil-furo[2,3-b]pirazina (220 mg, 1.054 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (88 mg, 0.1078 mmol) y TEA (1000 µl, 7.175 mmol) en MeOH (9 ml) se purgó tres veces en un recipiente a presión de acero equipado con una barra agitadora con monóxido de carbono (3 g, 103.4 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C con 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 14 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar como un sólido blanco 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (120.6 mg, 49 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.01 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 2.50 - 2.38 (m, 4H), 2.20 - 2.00 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 232.0848, encontrada 233.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC A.

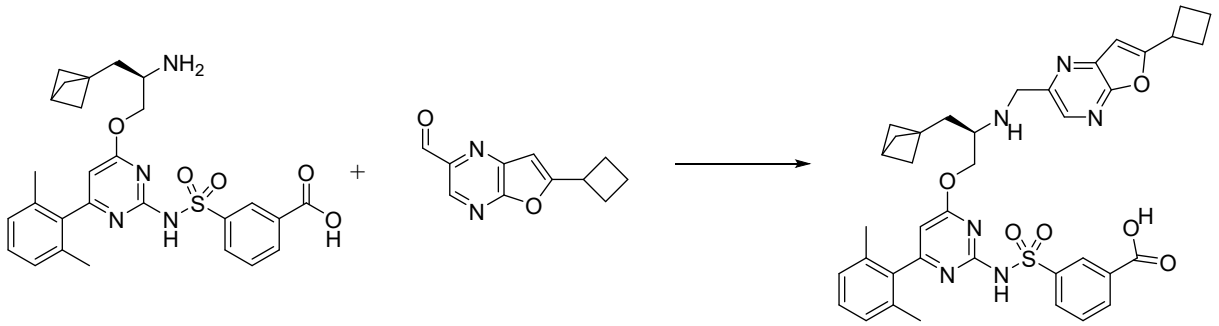
Etapa 4: 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



A una solución agitada de 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (118 mg, 0.5081 mmol) en DCM (4.0 ml) se añadió DIBAL (en hexanos) (1.2 ml de 1 M, 1.200 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se inactivó con MeOH (3 ml)/agua (3 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (10 ml) y se filtró. La torta se enjuagó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (24 g de sílice) mediante el uso de acetato de etilo 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (73.6 mg, 72 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 6.75 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.72 (m, 1H), 2.55 - 2.37 (m, 4H),

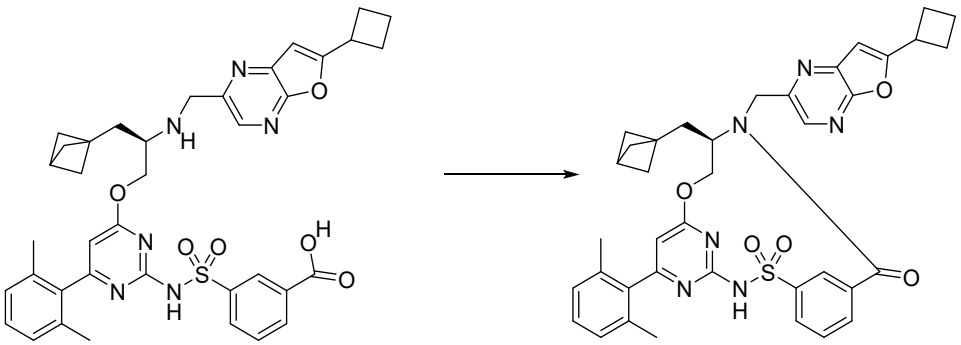
2.24 - 1.99 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 202.07423, encontrada 203.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (63 mg, 0.1120 mmol), 6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (23.6 mg, 0.1167 mmol), DCM anhidro (1.500 µl), ácido acético (16 µl, 0.2814 mmol) y DIEA (83 µl, 0.4765 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0.4246 mmol) y la reacción se agitó durante 3 h, lo que permitió que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-70 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (26.5 mg, 32 %). ESI-MS *m/z* calc. 708.273, encontrada 709.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos. Método de LC A.

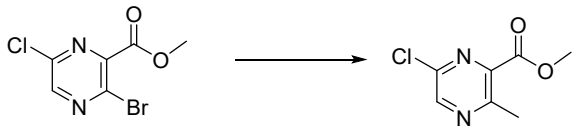
Etapa 6: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-134)



Ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (26.5 mg, 0.03556 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (18 mg, 0.1025 mmol) y DMF (1.25 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (26 µl, 0.2365 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 2 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclobutilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (22.6 mg, 91 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 5H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.80 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 6H) más 1H no observado. ESI-MS *m/z* calc. 690.26245, encontrada 691.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 73: Preparación del Compuesto III-21

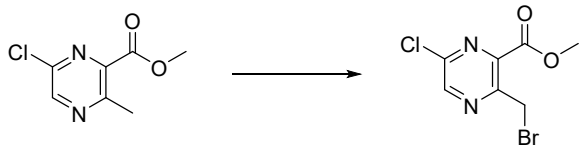
Etapa 1: 6-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo (2.01 g, 7.9932 mmol), trimetilboroxina (622.31 mg, 0.7 ml, 4.9077 mmol), carbonato de potasio (110.2 mg, 0.7974 mmol) en DME (50 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos. Pd(dppf)Cl_2.DCM (670.5 mg, 0.8211 mmol) se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 horas. Después de enfriar a ta, se añadieron trimetilboroxina (718.40 mg, 0.8 ml, 5.7227 mmol), Pd(dppf)Cl_2.DCM (670 mg, 0.8204 mmol) y carbonato de potasio (1.02 g, 7.3803 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 22 horas. Después de enfriar a ta, la mezcla de reacción se filtró en Celite y después se enjuagó con acetato de etilo (50 ml). El filtrado se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc al 0 a 25 % en hexano para proporcionar 6-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (677.4 mg, 46 %) como un sólido de color rosa

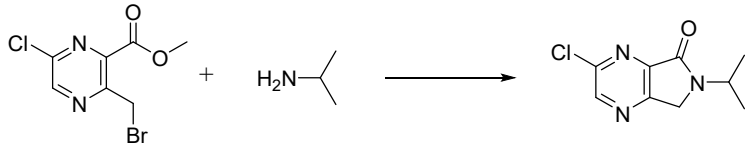
claro. ESI-MS *m/z* calc. 186.0196, encontrada 187.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 3-(bromometil)-6-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo



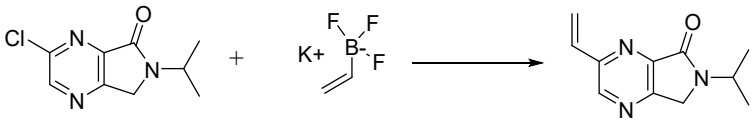
Una mezcla de 6-cloro-3-metil-pirazin-2-carboxilato de metilo (3 g, 16.078 mmol), NBS (3.2 g, 17.979 mmol) y AIBN (396.4 mg, 2.4140 mmol) en CCl_4 (30 ml) se agitó a 80 °C durante 2 h. Se añadieron NBS (1.51 g, 8.4839 mmol) y AIBN (230 mg, 1.4007 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 2 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc al 0-20 % en hexano para proporcionar 3-(bromometil)-6-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo (4.0352 g, 62 %) como un aceite de color blanco turbio. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.05 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 263.9301, encontrada 265.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 3-cloro-6-isopropil-7H-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona



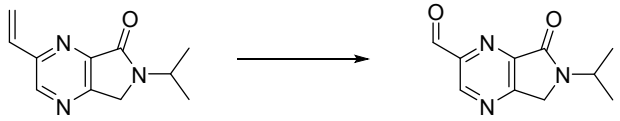
A una solución de 3-(bromometil)-6-cloro-pirazin-2-carboxilato de metilo (3.94 g, 9.7946 mmol) en MeCN (12.5 ml) se añadió propan-2-amina (8.6000 g, 12.5 ml, 145.49 mmol) y se selló el recipiente de reacción. El vial de microondas se irradió a 80 °C durante 0.5 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0- 50 % en hexanos para proporcionar 3-cloro-6-isopropil-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona (1.823 g, 88 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 (s, 1H), 4.81 (hept, J = 6.7 Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 1.35 (d, J = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 211.05124, encontrada 211.9 $(M+0)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 6-isopropil-3-vinil-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona



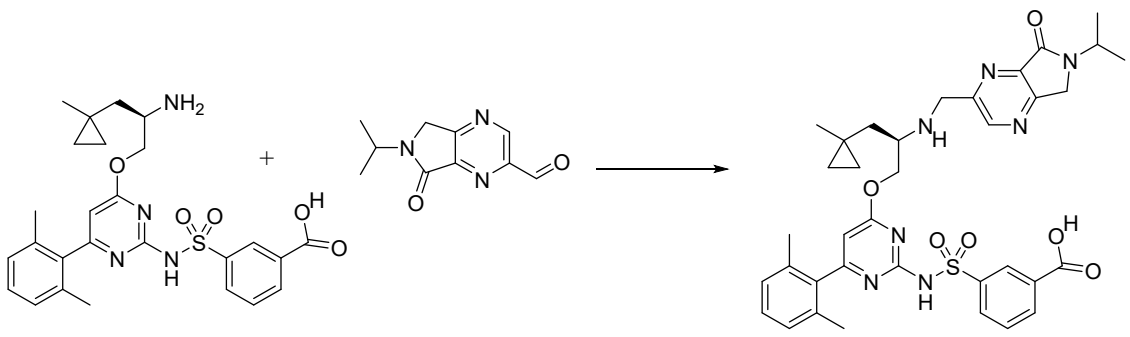
Una mezcla de 3-cloro-6-isopropil-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona (1.1 g, 5,1973 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (1.76 g, 13.139 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (297.1 mg, 0.3638 mmol) y TEA (2.4684 g, 3.4 ml, 24.394 mmol) en EtOH (95 ml) se desgasificó y se calentó en un vial sellado a 90 °C durante 1 h. El solvente se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc al 0-70 % en hexano para proporcionar 6-isopropil-3-vinil-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona (1.001 g, 95 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.67 (s, 1H), 6.96 (dd, *J* = 16.5, 11.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 5.71 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 203.10587, encontrada 204.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.77 minutos; método de LC E.

Etapa 5: 6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído



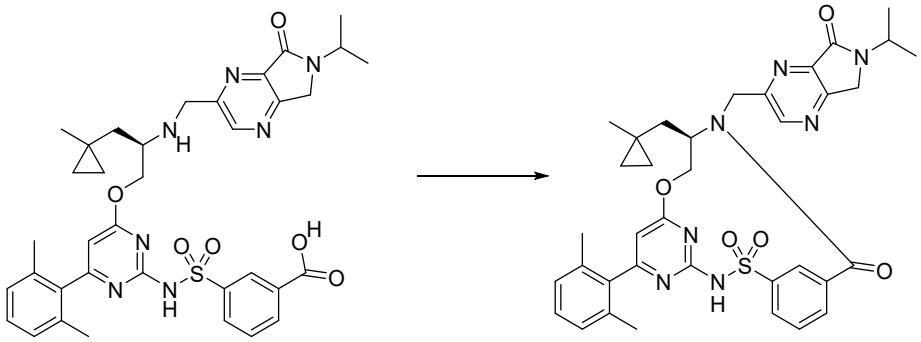
A una solución de 6-isopropil-3-vinil-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-5-ona (1 g, 4.6743 mmol) en dioxano (15 ml) y agua (5 ml) se añadió piridina (746.90 mg, 0.77 ml, 9.4425 mmol), OsO_4 en tBuOH (7.2 ml de 2.5 % p/v, 0.7080 mmol) y después $NaIO_4$ (4 g, 18.701 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (40 ml), se extrajo con DCM (3 x 30 ml), se lavó con salmuera (40 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida mediante el uso de EtOAc al 20-100 % en hexanos para proporcionar 6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído (128.6 mg, 10 %) como un gel de color marrón claro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 4.86 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 205.08513, encontrada 206.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.88 minutos; método de LC H.

Etapa 6: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (90 mg, 0.1645 mmol), 6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-carbaldehído (45.6 mg, 0.1647 mmol), DCM anhidro (0.82 ml) y ácido acético (9.6 µl, 0.1688 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (57.40 µl, 0.3295 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (182.5 mg, 0.8611 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 6 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (7.4 mg, 6 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 699.2839, encontrada 700.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.17 minutos. Método de LC A.

Etapa 7: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-21)

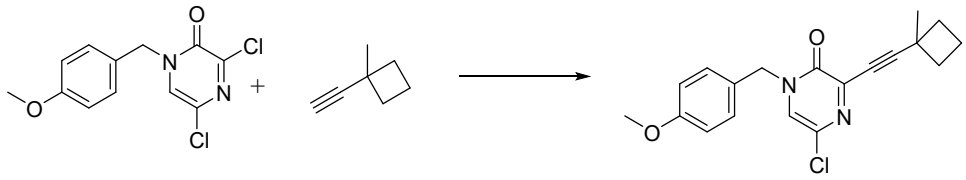


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (7.4 mg, 0.009045 mmol) se combinó con CDMT (5.7 mg, 0.03247 mmol) en DMF (1.0 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (5.7 µl, 0.05185 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El

producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropil-5-oxo-7*H*-pirrolo[3,4-b]pirazin-3-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.3 mg, 31 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.38 (m, 4H), 4.26 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.80 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.57 - 1.50 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 3.3 Hz, 3H), 0.46 (s, 3H), 0.35 - 0.27 (m, 1H), 0.27 - 0.18 (m, 1H), 0.16 - 0.10 (m, 1H), 0.04 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 681.2733, encontrada 682.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC A.

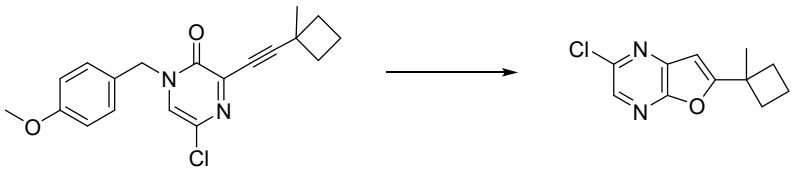
Ejemplo 74: Preparación del Compuesto I-143

Etapa 1: 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclobutil)etinil]pirazin-2-ona



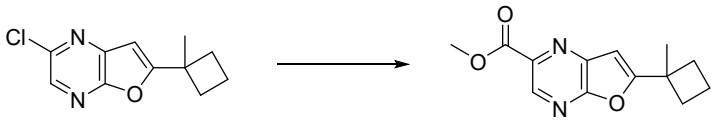
En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil] pirazin-2-ona (950 mg, 3.332 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (45 mg, 0.06411 mmol), CuI (30 mg, 0.1575 mmol) en DMF (5 ml) y TEA (2.5 ml, 17.94 mmol). Después, se añadió 1-etinil-1-metil-ciclobutano (476 mg, 5.056 mmol) y se selló el recipiente. La mezcla se irradió a 80 °C μW durante 10 min. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua (2x10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El material resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como una goma de color marrón 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclobutil)etinil]pirazin-2-ona (1.05 g, 92 %), ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.78 (s, 1H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 6.95 – 6.90 (m, 2H), 5.05 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.55 – 2.39 (m, 2H), 2.15 – 2.01 (m, 4H), 1.49 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 342.1135, encontrada 343.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.99 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 2-cloro-6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazina



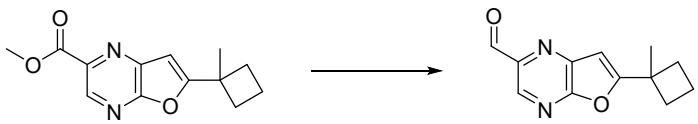
A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[2-(1-metilciclobutil)etinil]pirazin-2-ona (1.05 g, 3.063 mmol) en DCM (20.0 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (41 mg, 0.1596 mmol) (sal de plata) y TFA (2.2 ml, 28.56 mmol) y se agitaron a temperatura ambiente durante 60 minutos. El residuo se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía en gel de sílice (80 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar como un sólido blanco 2-cloro-6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazina (612 mg, 90 %), ^{1}H RMN (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 6.76 (s, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.21 - 2.01 (m, 4H), 1.63 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 222.05598, encontrada 223.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.99 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



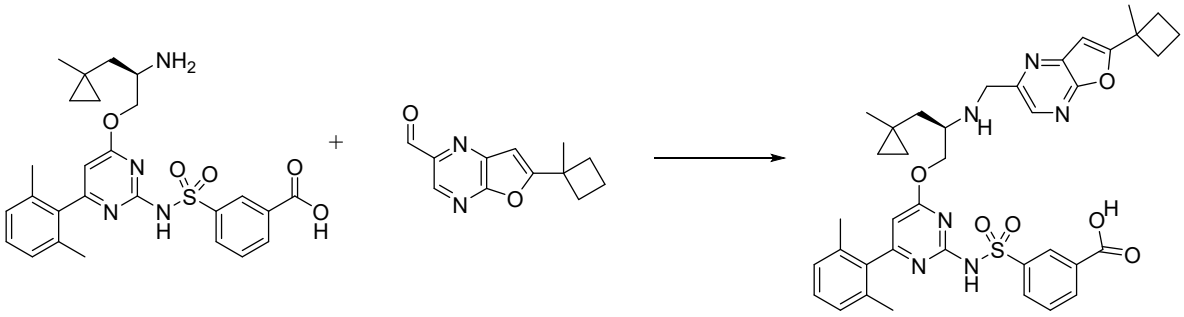
Una mezcla de 2-cloro-6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazina (608 mg, 2.730 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (229 mg, 0.2804 mmol) y TEA (2.75 ml, 19.73 mmol) en MeOH (25 ml) se purgó tres veces en un recipiente a presión de acero equipado con una barra agitadora con monóxido de carbono (7.75 g, 267.1 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 18 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar como un sólido blanco 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (556.7 mg, 83 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.01 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.69 - 2.54 (m, 2H), 2.23 - 1.99 (m, 4H), 1.65 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 246.10045, encontrada 247.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



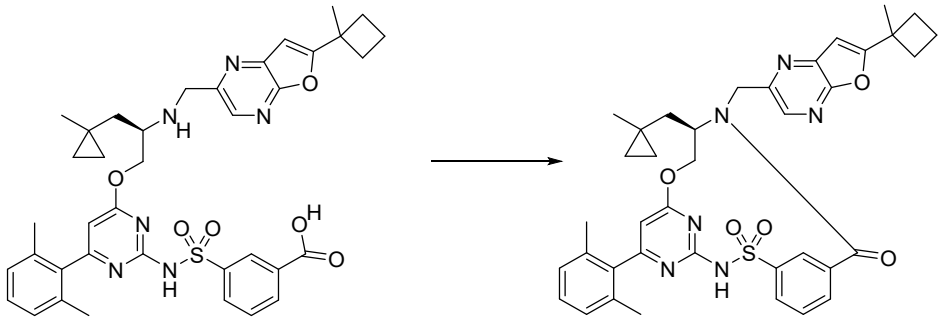
A una solución agitada de 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (553.5 mg, 2.248 mmol) en DCM (20 ml) se añadió DIBAL (en hexanos) (5.5 ml de 1 M, 5.500 mmol) a -78 °C durante 2 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h, se inactivó con MeOH (10 ml)/agua (10 ml) y se concentró al vacío. Se añadió DCM (20 ml) y se filtró. La torta se enjuagó con DCM. La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de acetato de etilo 0- 50 % en hexanos para proporcionar 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (265 mg, 55 %), ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.20 - 2.03 (m, 4H), 1.66 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 216.08987, encontrada 217.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (68 mg, 0.1239 mmol), 6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (28 mg, 0.1295 mmol), DCM anhidro (2.5 ml), ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIEA (90 µl, 0.5167 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (100 mg, 0.4718 mmol) y la reacción se agitó y se dejó calentar hasta ta gradualmente durante 4 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-70 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido de color blanco ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (67.3 mg, 73 %). ESI-MS *m/z* calc. 710.28864, encontrada 711.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos. Método de LC A.

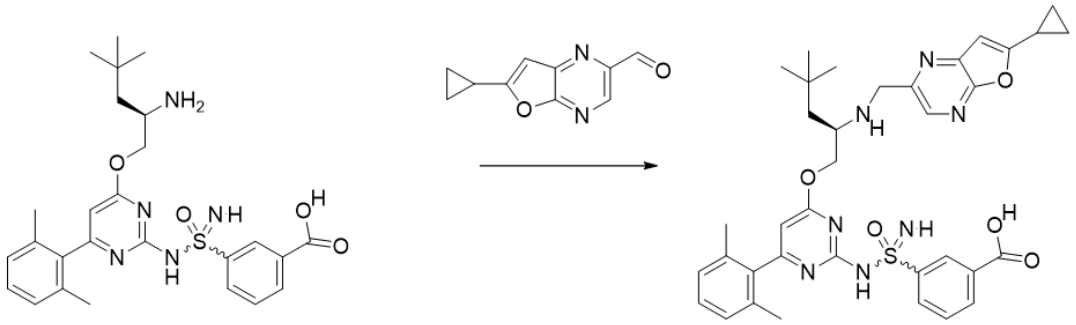
Etapa 6: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-143)



El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (67 mg, 0.08966 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (45 mg, 0.2563 mmol) y DMF (2.00 ml). La solución se agitó a 0 °C. Se añadió 4-metil-morfolina (75 µl, 0.6822 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta temperatura ambiente. Después de 16 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanco (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-metilciclobutil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (35.3 mg, 56 %), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 - 8.04 (m, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.67 - 2.56 (m, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 4H), 2.01 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.51 - 1.45 (m, 1H), 0.49 (s, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H), 0.30 - 0.20 (m, 1H), 0.18 - 0.09 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.24 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 75: Preparación del Compuesto I-147

Etapa 1: ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico, isómero A

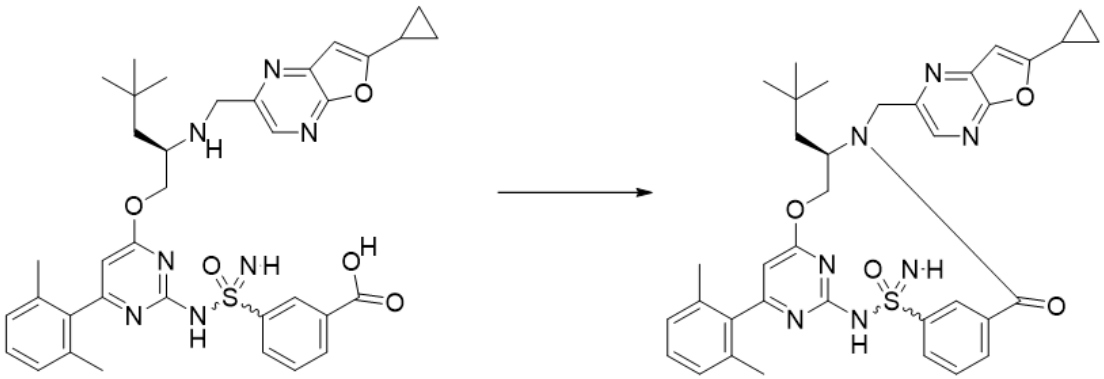


Isómero A

Isómero A

El ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1095 mmol) (isómero A) se combinó con 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (23 mg, 0.1222 mmol) en DCM (0.4 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0.1085 mmol) y, después de otros 10 minutos de agitación, se añadió una segunda porción de triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol). Después de 20 minutos, se añadió una porción adicional de 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (8 mg, 0.04251 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos más antes de que se inactivara con 0.2 ml de HCl 3 M (ac.), después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico, isómero A (sal de clorhidrato) (41 mg, 52 %) ESI-MS *m/z* calc. 683.289, encontrada 684.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.49 minutos. Método de LC B.

Etapa 2: (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2-imino-2-oxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero A (Compuesto I-147)

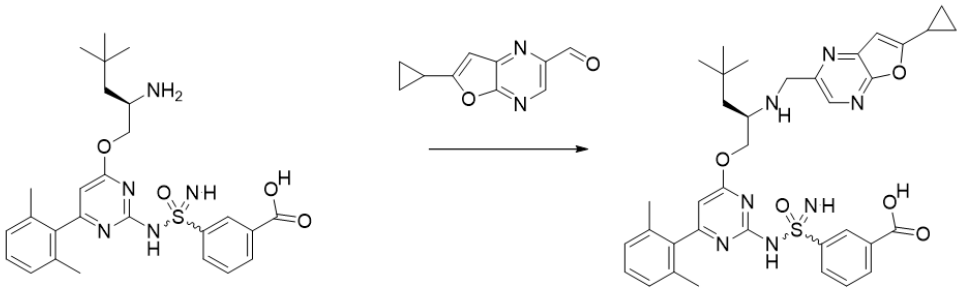


Isómero A Isómero A

El ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 0.05692 mmol) (isómero A) se combinó con CDMT (12 mg, 0.06835 mmol) en DMF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió *N*-metilmorfolina (40 µl, 0.3638 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras el hielo se derretía con un total de 16 horas de agitación. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2-imino-2-oxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero A (9.4 mg, 23 %) ESI-MS *m/z* calc. 665.27844, encontrada 666.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos. Método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.51 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.29 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.02 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 38.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 4H), 1.95 - 1.71 (m, 4H), 1.53 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.20 - 1.11 (m, 4H), 0.62 (s, 9H).

Ejemplo 76: Preparación del Compuesto I-148

Etapa 1: ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico, isómero B

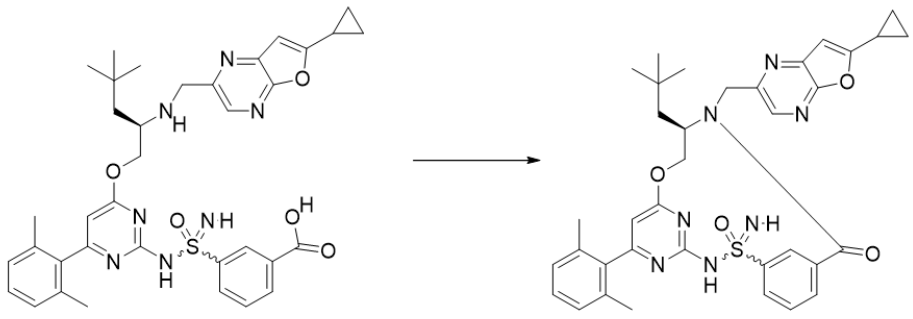


Isómero B

Isómero B

El ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1095 mmol) (isómero B) se combinó con 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (23 mg, 0.1222 mmol) en DCM (0.4 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0.1085 mmol) y, después de otros 10 minutos de agitación, se añadió una segunda porción de triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol). Después de 20 minutos, se añadió una porción adicional de 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (8 mg, 0.04251 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos más antes de que se inactivara con 0.2 ml de HCl 3 M. (ac), después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico, isómero B (sal de clorhidrato) (30 mg, 38 %) ESI-MS *m/z* calc. 683.289, encontrada 684.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.5 minutos. Método de LC B.

Etapa 2: (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2-imino-2-oxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero B (Compuesto I-148)



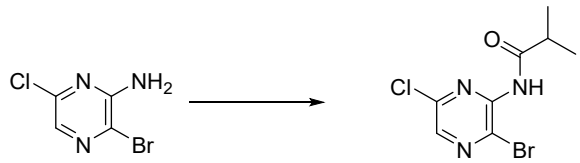
Isómero B

Isómero B

El ácido 3-[[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]amino]sulfonimidoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.04165 mmol) (isómero B) se combinó con CDMT (9 mg, 0.05126 mmol) en DMF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió *N*-metilmorfolina (30 µl, 0.2729 mmol) y la reacción se dejó calentar lentamente hasta temperatura ambiente mientras el hielo se derretía con un total de 16 horas de agitación. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida), seguida de una purificación adicional por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 30 minutos de corrida) y finalmente la purificación sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de metanol al 0-15 % en DCM para dar (11*R*)-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-2-imino-2-oxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.2 mg, 8 %) ESI-MS *m/z* calc. 665.27844, encontrada 666.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 77: Preparación del Compuesto I-149

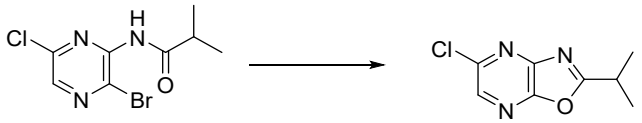
Etapa 1: *N*-(3-bromo-6-cloro-pirazin-2-il)-2-metil-propanamida



A una solución de 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (4.5 g, 20.509 mmol) en THF (22.5 ml) se añadió DMAP (251 mg, 2.0545 mmol), DIPEA (5.3424 g, 7.2 ml, 41.336 mmol) y después 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (4.7032 g, 4.93 ml, 29.730 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 70 °C durante 19 h. La reacción se enfrió a ta y se diluyó con EtOAc (300 ml) y $NaHCO_3$ (350 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (100 ml) y la fase acuosa se volvió a extraer con EtOAc. Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo amarillo de sólidos (6.26 g). El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (220 g de SiO_2, cargado en seco, eluido con EtOAc al 0-10 % en hexanos durante un gradiente de 30 minutos, EtOAc al 20 % en hexanos; seguido de EtOAc al 100 %) para obtener la diana, *N*-(3-bromo-6-cloro-pirazin-2-il)-2-metil-propanamida (4.07 g, 71 %), como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz,

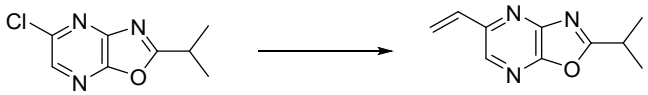
Cloroformo-*d*) δ 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 2.98 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 276.96176, encontrada 278.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.78 minutos; método de LC D.

Etapa 2: 5-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina



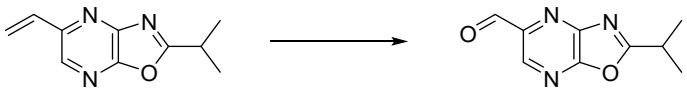
Se cargó un vial con $Pd(OAc)_2$ (38 mg, 0.1693 mmol), Xantphos (161 mg, 0.2782 mmol), Cs_2CO_3 (1.4 g, 4.2969 mmol) y se purgó con argón. Los sólidos se trataron con dioxano desgasificado (7.5 ml) seguido de *N*-(3-bromo-6-cloro-pirazin-2-il)-2-metil-propanamida (500 mg, 1.7951 mmol) secuencialmente. El recipiente se selló bajo argón y la reacción se agitó a 100 °C durante 90 min en un reactor de microondas. La reacción se diluyó con EtOAc, se filtró, se concentró al vacío sobre SiO_2 (5 g). El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g SiO_2, cargado en seco, eluido con Et_2O al 0-100 % en hexanos durante un gradiente de 25 min) para obtener la diana, 5-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina (111 mg, 31 %), como un líquido incoloro. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 197.03558, encontrada 198.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 2-isopropil-5-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina



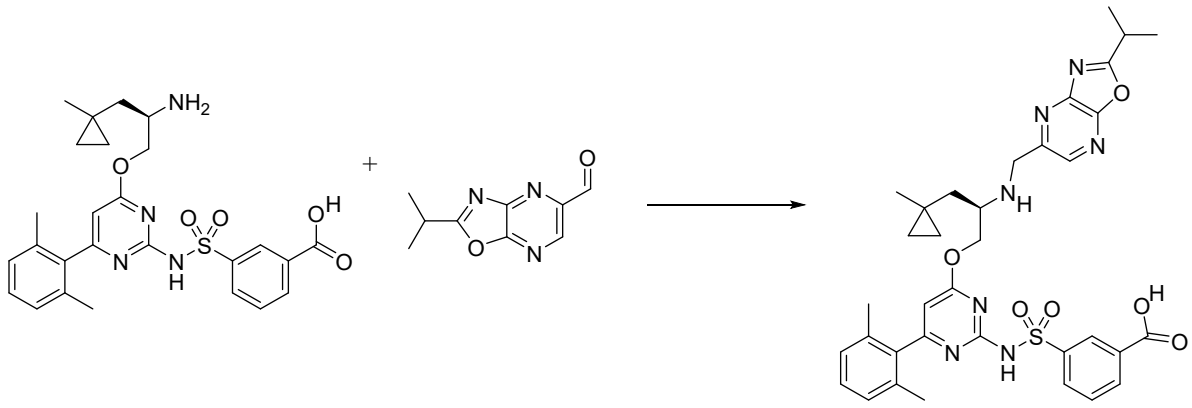
Una mezcla de 5-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina (96.7 mg, 0.4893 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (177 mg, 1.3214 mmol) se trató con EtOH desgasificado (4.2 ml), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (32 mg, 0.0392 mmol). Se burbujeó argón a través de la mezcla durante 5 minutos y se añadió TEA (290.40 mg, 0.4 ml, 2.8698 mmol) bajo argón. El recipiente se selló y se calentó a 50 °C durante 2 h y 30 minutos en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío y se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de SiO_2 de 4 g cartucho con benceno, y eluido con Et_2O al 0-20 % en hexanos durante un gradiente de 15 min) para obtener el producto 2-isopropil-5-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina (19 mg, 21 %), como un aceite incoloro. ^1H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.21 (s, 1H), 6.90 (dd, *J* = 17.3, 10.8 Hz, 1H), 6.46 (dd, *J* = 17.3, 1.2 Hz, 1H), 3.32 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 189.09021, encontrada 190.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.46 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-carbaldehído



A una solución de 2-isopropil-5-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina (41 mg, 0.217 mmol) en dioxano (0.41 ml) y agua (0.14 ml) se añadió piridina (36.186 mg, 0.037 ml, 0.4575 mmol), OsO_4 en *t*-BuOH (0.375 ml de 2.5 % p/v, 0.0369 mmol) y después $NaIO_4$ (182 mg, 0.8509 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 h. Después se añadió piridina adicional (68.460 mg, 0.070 ml, 0.8655 mmol) para formar una pasta espesa. La reacción se agitó durante 150 minutos adicionales a ta. La reacción se diluyó con DCM (30 ml) y la fase orgánica se lavó con $NaHCO_3$ (10 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite crudo de color negro (51 mg) que contiene el producto 2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-carbaldehído. ESI-MS *m/z* calc. 191.06947, encontrada 192.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.16 minutos; método de LC D. El material crudo de esta reacción se combinó con otros 25 mg de crudo de una reacción diferente. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de SiO_2 de 4 g, cargado en seco y eluido con Et_2O al 0-30 % en hexanos durante un gradiente de 15 min) para proporcionar 2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-carbaldehído (26 mg, rendimiento corregido del 43 %) como un aceite transparente de color marrón claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.21 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 3.40 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 191.06947, encontrada 192.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos; método de LC H.

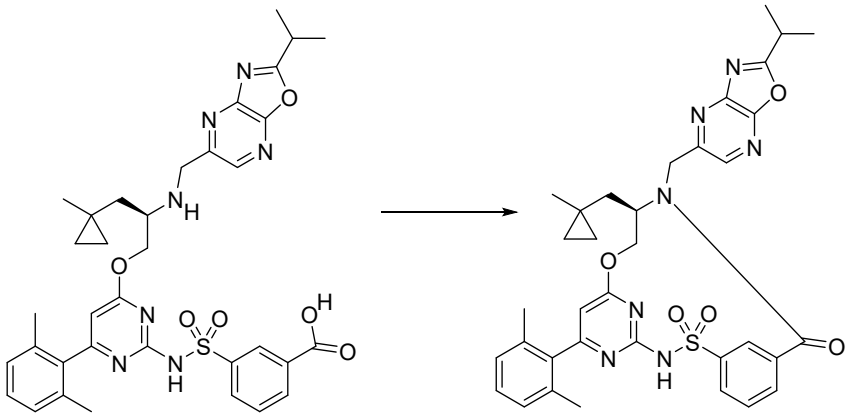
Etapa 5: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato)

(30 mg, 0.05484 mmol) y 2-isopropiloxazolo [4,5-b]pirazin-5-carbaldehído (10.5 mg, 0.05492 mmol) en diclorometano anhidro (170 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (25 µl, 0.1435 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (32 mg, 0.1510 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con ácido acético (0.4 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM como modificador) durante 15 min]. La fracción del producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 64 %) ESI-MS *m/z* calc. 685.26825, encontrada 686.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-149)

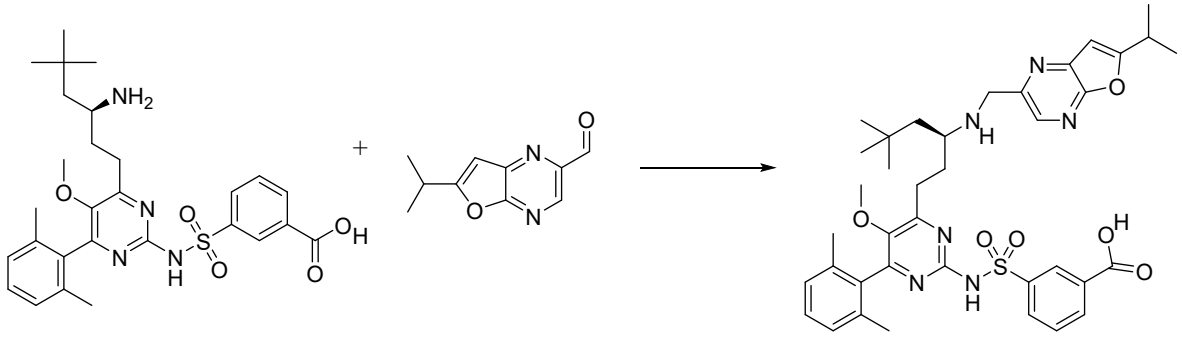


A una solución agitada de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.03531 mmol) en DMF anhidro (1.5 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (10 mg, 0.05696 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (30 µl, 0.2729 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante

15 min, sin modificador). La fracción deseada se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (9.5 mg, 40 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 5.09 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.58 - 4.39 (m, 3H), 3.42 - 3.32 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.4, 9.4 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.46 (s, 3H), 0.38 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.24 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.13 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.05 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 667.2577, encontrada 668.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 78: Preparación del Compuesto I-157

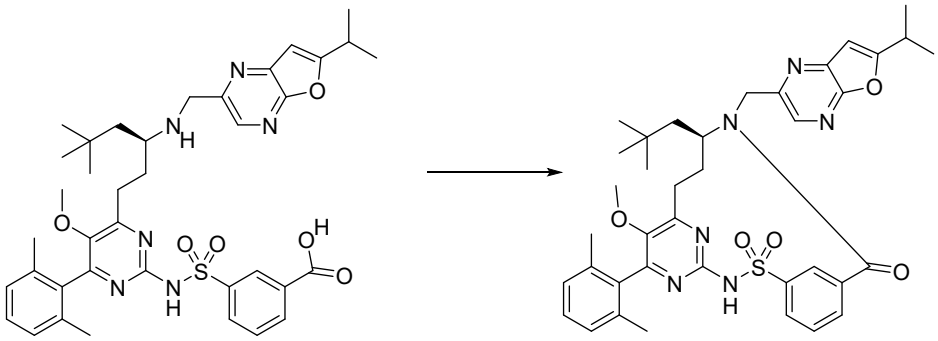
Etapa 1: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(3*S*)-3-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexil]-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(3*S*)-3-amino-5,5-dimetil-hexil]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (90 mg, 0.1665 mmol), 6-isopropilfuro [2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (34.4 mg, 0.1809 mmol), DCM anhidro (0.81 ml) y ácido acético (9.6 µl, 0.1688 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (57.6 µl, 0.3307 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (185.6 mg, 0.8757 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(3*S*)-3-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexil]-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (77.8 mg, 61 %) como un sólido de

color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 714.31995, encontrada 715.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (11*S*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-7-metoxi-2,2-dioxo-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-157)

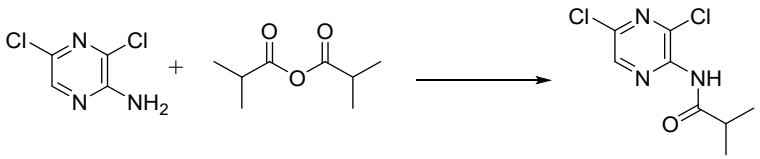


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(3*S*)-3-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-5,5-dimetil-hexil]-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (77.8 mg, 0.1015 mmol) se combinó con CDMT (28.3 mg, 0.1612 mmol) en DMF (9.2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (33.5 µl, 0.3047 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO y MeOH, se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*S*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-7-metoxi-2,2-dioxo-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (43.5 mg, 62 %) como un sólido de color blanco-amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.66 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.26 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.15 - 3.98 (m, 1H), 3.34 - 3.22 (m, 4H), 3.17 (hept, *J* = 1.1 Hz, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 1H), 2.84 (dt, *J* = 17.8, 4.2 Hz, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.66 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.34 -

1.23 (m, 1H), 0.54 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 696.3094, encontrada 697.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.37 minutos. Método de LC A.

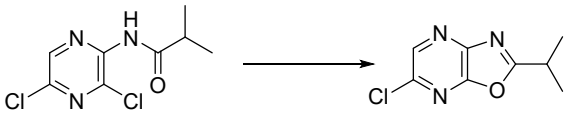
Ejemplo 79: Preparación del Compuesto I-159

Etapa 1: *N*-(3,5-dicloropirazin-2-il)-2-metil-propanamida



A una solución de 3,5-dicloropirazin-2-amina (25 g, 144.82 mmol) se añadió 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (68.688 g, 72 ml, 434.20 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se calentó a 130 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con EtOAc (1.5 l), se lavó con una mezcla de H_2O (300 ml) y sat. Na_2CO_3 (300 ml) tres veces. Se formó un precipitado que se disolvió en H_2O (800 ml), la fase acuosa combinada se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml), se lavó con salmuera (500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron y se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío para dar un residuo crudo como una pasta de color canela y naranja. Después se añadieron hexanos (1 L) y la mezcla se calentó brevemente, se enfrió a ta durante 30 min, se filtró y los sólidos se enjuagaron minuciosamente con hexanos (1 L). La torta del filtro se prensó entre 2 papeles de filtro para ayudar a eliminar el solvente residual y se secó además al vacío para dar, *N*-(3,5-dicloropirazin-2-il)-2-metil-propanamida (27.25 g, 80 %), como unas agujas sólidas finas de color naranja claro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.35 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 2.85 (hept, J = 6.8 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 233.01227, encontrada 234.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.1 minutos; método de LC D.

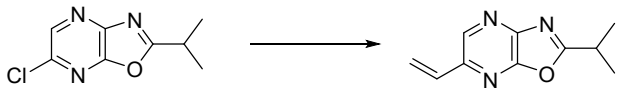
Etapa 2: 6-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina



Un vial cargado con *N*-(3,5-dicloropirazin-2-il)-2-metil-propanamida (1 g, 4.2720 mmol), carbonato de cesio (2.09 g, 6.4146 mmol) se purgó con argón. Los sólidos se trataron con dioxano desgasificado (16 ml). La mezcla se desgasificó además durante 15 min con argón. Después se añadieron $Pd(OAc)_2$ (96 mg, 0.4276 mmol) y Xantphos (495 mg, 0.8555 mmol) y la mezcla se burbujeó durante 15 minutos adicionales y después se burbujeó con argón durante 30 minutos adicionales. La reacción se agitó a 100 °C durante 3 h en un baño de aceite. Se añadió carbonato de cesio (0.5 g, 1.5346 mmol) a la reacción a 100 °C y se continuó el calentamiento durante 30 min.

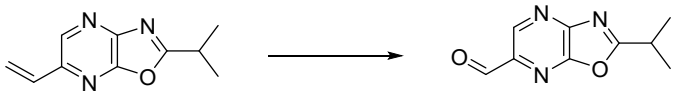
La reacción se enfrió a ta, se diluyó con EtOAc, se filtró y se concentró al vacío. El residuo crudo (1.27 g) se purificó por cromatografía ultrarrápida (12 g de SiO_2, cargado en seco sobre SiO_2, eluido con Et_2O al 0-30 % en hexanos durante un gradiente de 15 minutos) para obtener 6-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina (72.5 mg, 9 %), como un aceite de color amarillo que solidificó en una cera pálida al secarse. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.54 (s, 1H), 3.33 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 197.03558, encontrada 198.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.53 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 2-isopropil-6-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina



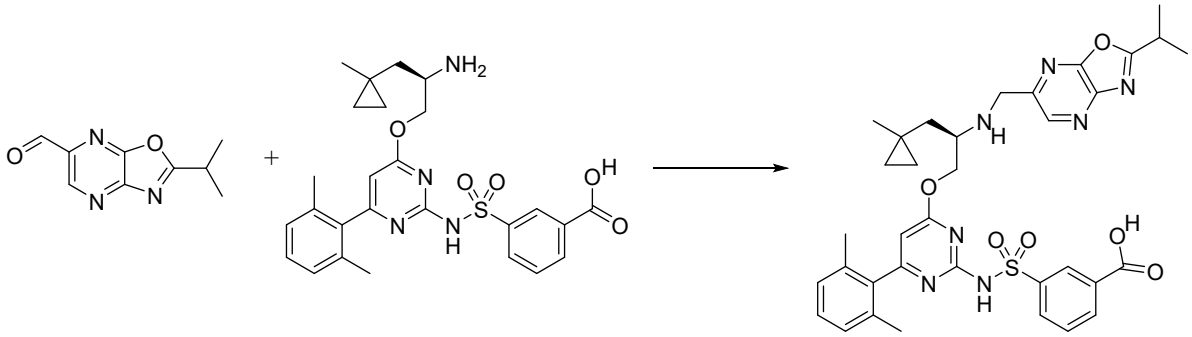
Una mezcla de 6-cloro-2-isopropil-oxazolo[4,5-b]pirazina (107 mg, 0.5144 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (176 mg, 1.3139 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (41.5 mg, 0.0508 mmol) se trató con EtOH desgasificado (2.7 ml) y TEA (312.18 mg, 0.43 ml, 3.0851 mmol) bajo argón. La reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y después durante 30 min en un reactor de microondas. La reacción se concentró al vacío para dar un residuo crudo que contenía la diana, 2-isopropil-6-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina (32.0 mg, 33 %). ESI-MS *m/z* calc. 189.09021, encontrada 190.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.54 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-carbaldehído



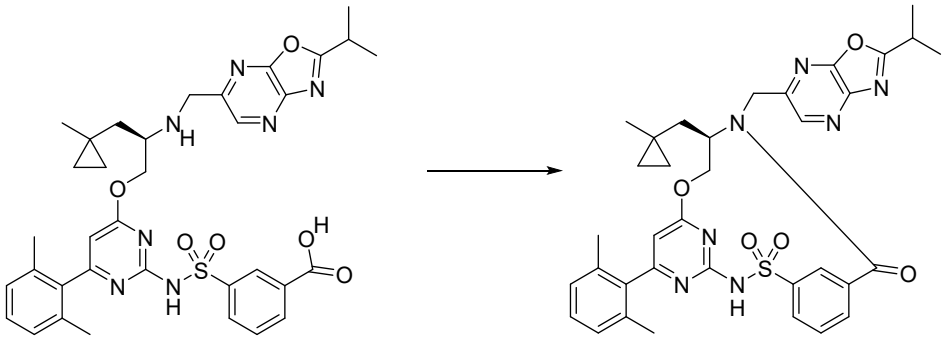
A una solución de 2-isopropil-6-vinil-oxazolo[4,5-b]pirazina (39.8 mg, 0.210 mmol) en dioxano (0.4 ml) y agua (0.136 ml) se añadió piridina (35.208 mg, 0.036 ml, 0.4451 mmol), OsO_4 en tBuOH (0.365 ml de 2.5 % p/v, 0.0359 mmol) y después $NaIO_4$ (179 mg, 0.8369 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y 50 min. La reacción se diluyó con DCM (30 ml), se lavó con $NaHCO_3$ (10 ml), se extrajo con DCM (3 x 10 ml), se lavó con salmuera (2 x 25 ml), se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar un aceite negro. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cartucho de SiO_2 de 4 g, cargado en seco y eluido con Et_2O al 0-30 % en hexanos durante un gradiente de 15 min) para proporcionar 2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-carbaldehído (9.4 mg, 23 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.15 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 3.41 (hept, *J* = 6.9, Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 191.06947, encontrada 192.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.41 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (35 mg, 0.06398 mmol) y 2-isopropiloxazolo [4,5-b]pirazin-6-carbaldehído (9.4 mg, 0.04917 mmol) en diclorometano anhidro (100 µl) se añadieron ácido acético glacial (10 µl, 0.1758 mmol) y DIPEA (45 µl, 0.2584 mmol), en ese orden, a 0 ºC bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (40 mg, 0.1887 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después, la reacción se inactivó con MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo al 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min]. La fracción deseada se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color blanco. ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 70 %) ESI-MS *m/z* calc. 685.26825, encontrada 686.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. Método de LC A.

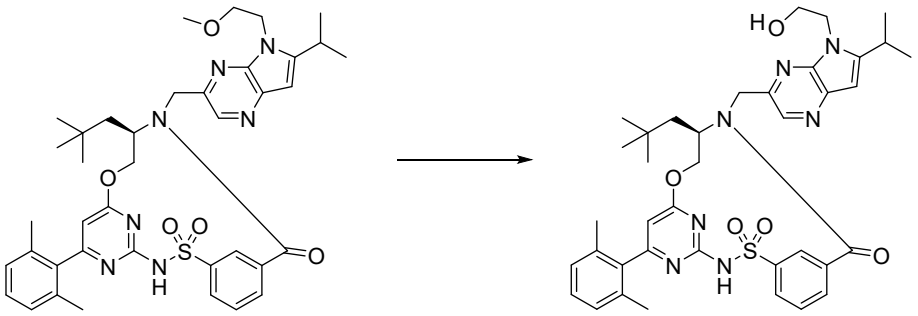
Etapa 6: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-159)



A una solución agitada de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.03461 mmol) en DMF anhidro (1.3 ml) se añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (10 mg, 0.05696 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (30 µl, 0.2729 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 20 min, sin modificador) y la fracción deseada se concentró y se secó a presión reducida para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropiloxazolo[4,5-b]pirazin-6-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (6 mg, 26 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.71 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.37 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 15.3, 9.7 Hz, 1H), 1.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 0.25 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.14 (dt, *J* = 9.3, 4.7 Hz, 1H), 0.05 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 667.2577, encontrada 668.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.81 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 80: Preparación del Compuesto I-160

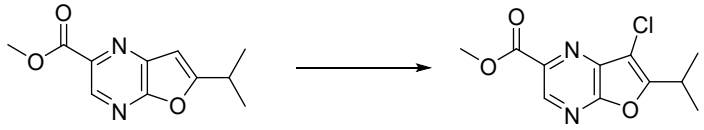
Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[5-(2-hidroxietil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-160)



A una solución agitada de (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[6-isopropil-5-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (20 mg, 0.02728 mmol) en diclorometano anhidro (1 ml) se añadió gota a gota tribromoborano (250 µl de 1.0 M, 0.2500 mmol) (en diclorometano) a -78 oC bajo nitrógeno. Después de la adición, la reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min, después la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante la noche (total 13 h). Se eliminaron los volátiles y el residuo se purificó por HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) para proporcionar el producto como un sólido de color amarillo. (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[[5-(2-hidroxietil)-6-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (11 mg, 56 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.77 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.89 (m, 1H), 3.49 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.89 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.64 (dd, *J* = 15.3, 1.5 Hz, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.70 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 711.3203, encontrada 712.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 81: Preparación del Compuesto I-161

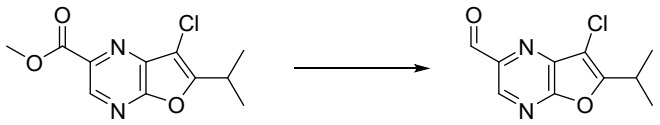
Etapa 1: 7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 6-isopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (880.5 mg, 3.7983 mmol) en DMF (18 ml) a 0 ºC se añadió NCS (1.52 g, 11.383 mmol). La mezcla de reacción se agitó a

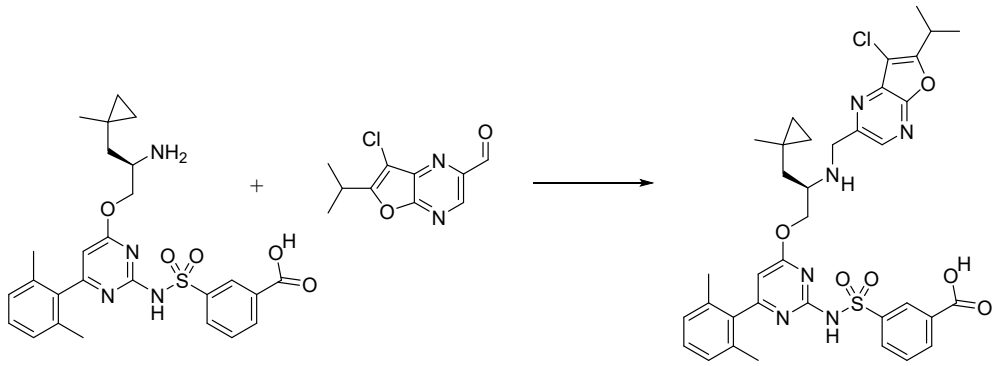
60 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con $NaHCO_3$ (25 ml), diluido con EtOAc (80 ml), se lavó con solución de bisulfato de sodio (20 ml), agua (3 x 20 ml), se secó en $Na2SO_4$, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo al 0- 40 % en hexanos para proporcionar 3,7-dicloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (615.2 mg, 54 %) como sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.48 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 254.04582, encontrada 255.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.85 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



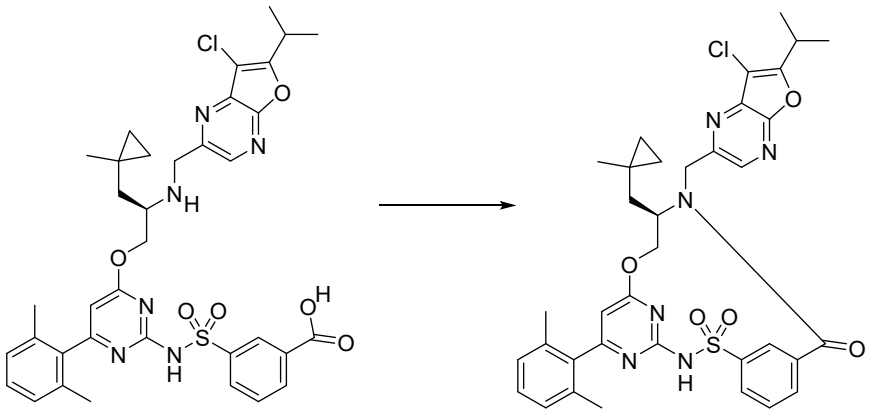
A una solución agitada de 7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (538.3 mg, 2.0292 mmol) en DCM (15 ml) se añadió DIBAL en DCM (3.3 ml de 1 M, 3.3000 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 1 h 50 min. La mezcla de reacción se inactivó con MeOH (10 ml)/agua (10 ml) a -78 °C y la temperatura se elevó a ta. Se añadió DCM (100 ml) y la masa se filtró. La torta se enjuagó con DCM (100 ml). El filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 X 50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso acetato de etilo al 0- 25 % en hexanos para proporcionar 7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (379.5 mg, 81 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.17 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 3.47 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 224.03525, encontrada 225.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.45 minutos; método de LC H.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1097 mmol) se combinó con 7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (27 mg, 0.1202 mmol) en DCM (0.4 ml) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (23 mg, 0.1085 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes se añadió una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (70 mg, 0.3303 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 718.234, encontrada 719.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.61 minutos; método de LC B.

Etapa 4: (11*R*)-12-[(7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-161)

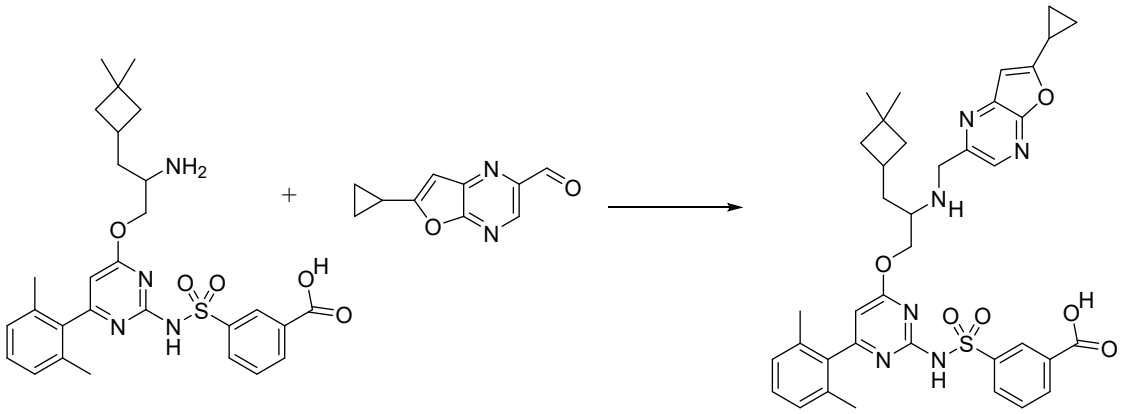


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45 mg, 0.05955 mmol) se combinó con CDMT (13 mg, 0.07404 mmol) en DMF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió *N*-metilmorfolina (50 µl, 0.4548 mmol) y, después de una hora a 0 °C, la reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 18 horas adicionales. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(7-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-

dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (23.4 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 700.22345, encontrada 701.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.33 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.46 (dq, *J* = 13.9, 7.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 15.2, 9.6 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 7.0, 1.1 Hz, 6H), 0.46 (s, 3H), 0.34 (dq, *J* = 9.8, 4.9 Hz, 1H), 0.24 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.13 (dt, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 0.02 (s, 1H). NH de sulfonamida no visible.

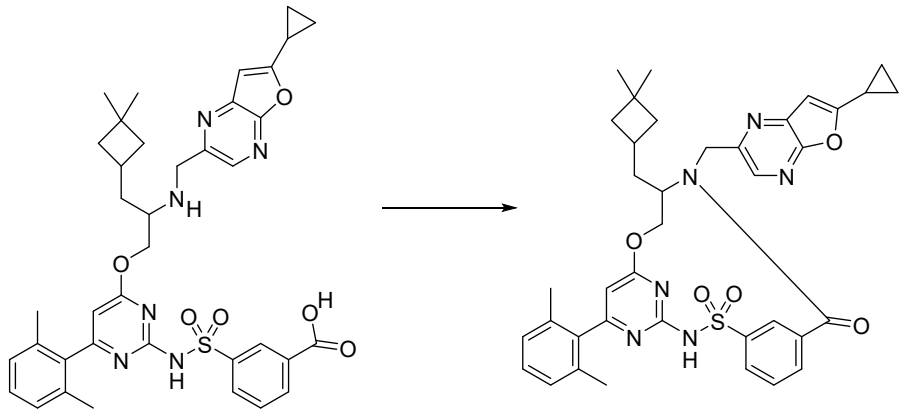
Ejemplo 82: Preparación del Compuesto I-165 y el Compuesto I-166

Etapa 1: ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



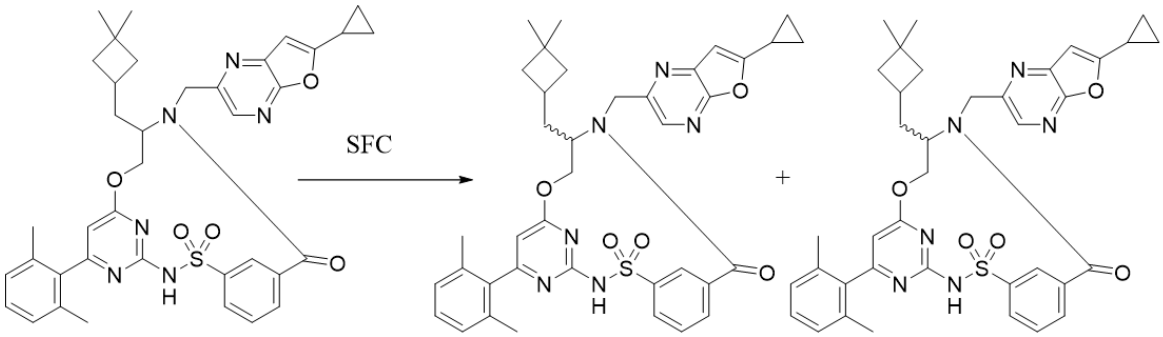
El ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.1739 mmol) se combinó con 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (36.5 mg, 0.1940 mmol) en DCM (0.5 ml) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (37 mg, 0.1746 mmol) y la reacción se agitó durante 30 minutos antes se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (90 mg, 0.4246 mmol) adicional. La reacción se agitó durante 2.5 horas a temperatura ambiente, después se inactivó con 0.3 ml de HCl 3 M y se diluyó con metanol y DMSO hasta que se volvió homogénea. Después, la mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (95 mg, 73 %). ESI-MS *m/z* calc. 710.28864, encontrada 711.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.6 minutos; método de LC B.

Etapa 2: 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



El ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3,3-dimetilciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (95 mg, 0.1271 mmol) se combinó con CDMT (27 mg, 0.1538 mmol) en DMF (8 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió *N*-metilmorfolina (80 µl, 0.7277 mmol) con una jeringa. Después de una hora a 0 °C, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. Después, la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (temperatura del baño 50 °C) y el residuo resultante se diluyó con 15 ml de acetato de etilo y 15 ml de HCl 1 M y las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con 2 x 15 ml adicionales de acetato de etilo y los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice que eluyó con un gradiente de metanol al 0-10 % en DCM para dar 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (66.3 mg, 75 %). ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.82 minutos; método de LC B.

Etapa 3: 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1, Compuesto I-165 y 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2, Compuesto I-166



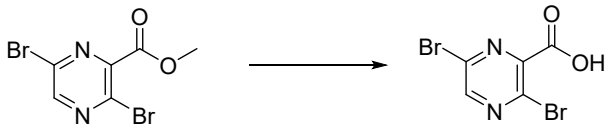
Isómero 1 Isómero 2

Los enantiómeros de 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ⁶-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (66.3 mg, 0.09570 mmol) se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralCel OD (21.2 X 250 mm, 5 μM) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 22 % (NH_3 20 mM), CO_2 al 78 % a un flujo de 70 ml/min. La concentración de la muestra fue de 30 mg/ml en metanol (sin modificador), el volumen de inyección fue de 500 μl, la presión de salida de 157 bar y la longitud de onda de detección de 215 nm. Cada enantiómero se recogió por separado y los productos resultantes se purificaron cada uno adicionalmente mediante HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar el enantiómero 1 (Pico 1 de SFC), 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ⁶-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (24.5 mg, 37 %) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.33 - 6.21 (m, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 2H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.96 - 1.80 (m, 3H), 1.65 - 1.59 (m, 1H), 1.42 - 1.35 (m, 2H), 1.19 - 1.12 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 - 0.78 (m, 1H). NH de sulfonamida no visible. ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos y enantiómero 2 (Pico 2 de SFC), 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(3,3-dimetilciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ⁶-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (23.3 mg, 35 %) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.65 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 2H), 4.34 - 4.17

(m, 2H), 4.03 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.97 - 1.80 (m, 3H), 1.62 (ddd, *J* = 14.4, 9.0, 3.2 Hz, 1H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 4H), 1.05 (s, 3H), 0.91 (s, 3H), 0.85 - 0.80 (m, 1H). NH de sulfonamida no visible ESI-MS *m/z* calc. 692.2781, encontrada 693.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos. Método de LC A.

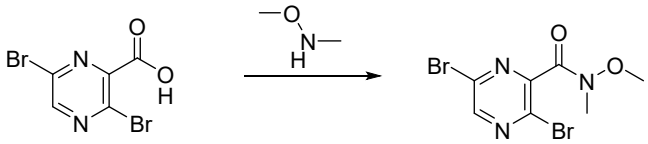
Ejemplo 83: Preparación del Compuesto I-169

Etapa 1: ácido 3,6-dibromopirazin-2-carboxílico



Una solución agitada de 3,6-dibromopirazin-2-carboxilato de metilo (10 g, 33.793 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (50 ml) y agua (25 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadió hidrato de hidróxido de litio (2.2 g, 52.426 mmol) a la mezcla. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3,6-dibromopirazin-2-carboxílico (9.28 g, 94 %) crudo como un aceite de color negruzco que se usó directamente en el etapa siguiente sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 279.8483, encontrada 281.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.91 minutos; método de LC I.

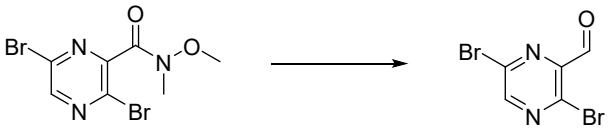
Etapa 2: 3,6-dibromo-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazin-2-carboxamida



Una solución agitada de ácido 3,6-dibromopirazin-2-carboxílico (9.28 g, 31.703 mmol) en DMF anhidro (100 ml) se enfrió hasta 0 °C y se añadieron sucesivamente *N*-metoximetanamina (sal de clorhidrato) (6.2 g, 63.561 mmol), HATU (14.5 g, 38.135 mmol) y trietilamina (10.309 g, 14.2 ml, 101.88 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con acetato de etilo (250 ml) y agua (150 ml). Se añadió una solución de ácido clorhídrico 1 N y la mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (2 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 200 ml), después se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión

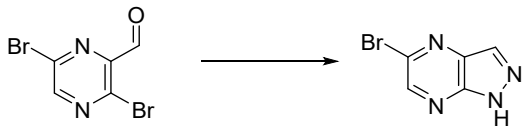
reducida. Después, el crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: 275 HP Gold; gradiente: metanol al 5 a 100 % en agua que contenía 0.1 % v/v de ácido fórmico, 16 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), después se extrajo con diclorometano (5 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,6-dibromo-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazin-2-carboxamida (7.69 g, 56 %) RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.51 (s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.42 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 322.8905, encontrada 323.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 3,6-dibromopirazin-2-carbaldehído



Una solución agitada de 3,6-dibromo-*N*-metoxi-*N*-metil-pirazin-2-carboxamida (7.7 g, 17.724 mmol) en tolueno anhidro (150 ml) se enfrió hasta -78 °C. Se añadió gota a gota una solución de DIBAL-H en tolueno (27 ml de 1 M, 27.000 mmol) durante 30 minutos y la reacción se agitó a -78 °C durante 5 horas. La reacción se inactivó mediante el uso de una solución acuosa saturada de tartrato de sodio y potasio (250 ml), después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3,6-dibromopirazin-2-carbaldehído crudo (8.2 g, 100 %) como un aceite de color naranja oscuro que se involucró directamente en la siguiente etapa sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 263.8534, encontrada 265.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos; método de LC K.

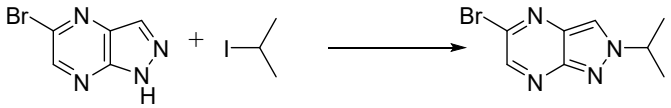
Etapa 4: 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una solución agitada de 3,6-dibromopirazin-2-carbaldehído crudo (8.2 g, 17.733 mmol) en isopropanol (150 ml) se añadió una solución de hidrazina en etanol (90 ml de 1 M, 90.000 mmol). Después, la reacción se agitó durante la noche a 110 °C. Después, la reacción se enfrió hasta

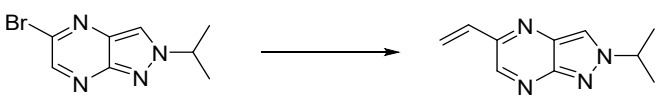
temperatura ambiente y se concentró a presión reducida, después, el crudo se disolvió en una mezcla 1:1 de 2-metiltetrahidrofurano y agua (800 ml). Después, la mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos. Después, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido de color naranja oscuro. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 275 g HP C_{18} Gold; gradiente: metanol al 5 a 100 % en agua que contenía 0.1 % v/v de ácido fórmico, 18 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua residual se coevaporó con metanol (6 x 50 ml), después con acetonitrilo (3 x 15 ml) y el residuo secado a alto vacío para proporcionar 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazina (1.306 g, 36 %) como un sólido de color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 14.23 (br. s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.47 (s, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 197.9541, encontrada 199.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.36 minutos; método de LC I.

Etapa 5: 5-bromo-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina



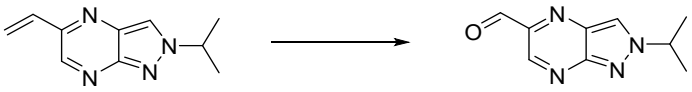
Una solución agitada de 5-bromo-1*H*-pirazolo[3,4-b]pirazina crudo (1.61 g, 7.4267 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (25 ml) bajo nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió una solución de NaHMDS en tetrahidrofurano (15 ml de 1 M, 15.000 mmol), seguido de 2-yodopropano (4.2575 g, 2.5 ml, 25.045 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó a 70 °C y se agitó durante la noche a 70 °C. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite negruzco que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 275 g HP Gold; gradiente: acetonitrilo al 10 a 100 % en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido fórmico; 16 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida, después secado a alto vacío para proporcionar 5-bromo-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina (405 mg, 22 %) como un sólido de color pardo. ESI-MS *m/z* calc. 240.00105, encontrada 241.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos; método de LC I.

Etapa 6: 2-isopropil-5-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina



A una solución agitada de 5-bromo-2-isopropil-pirazolo[3,4-b]pirazina (405 mg, 1.5976 mmol) en tolueno anhidro (4 ml) se añadieron tributil(vinil)estannano (1.02 g, 3.2167 mmol), cloruro de litio (205 mg, 4.8356 mmol) y yoduro de cobre (61 mg, 0.3203 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, después se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (185 mg, 0.1601 mmol). Después se selló el tubo y la reacción se agitó durante la noche a 90 °C. Después, la reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró en una almohadilla de Celite, se lavó con acetato de etilo (2 x 15 ml) y se concentró a presión reducida. Después, el crudo se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 50 g HP C_{18} Gold; gradiente: acetonitrilo al 5 a 100 % en agua que contiene 0.1 % v/v, 16 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). Después, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-isopropil-5-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina (152 mg, 50 %) como un aceite de color amarillo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 6.95 (dd, *J* = 17.9, 11.0 Hz, 1H), 6.31 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.66 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.85 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 188.1062, encontrada 189.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos; método de LC I.

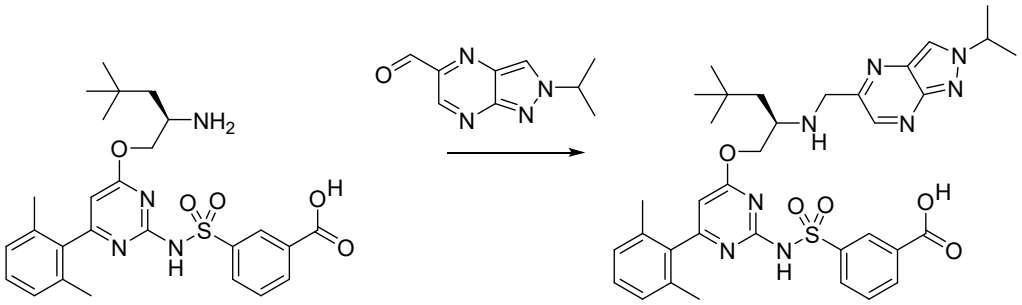
Etapa 7: 2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-carbaldehído



A una solución agitada de 2-isopropil-5-vinil-pirazolo[3,4-b]pirazina (152 mg, 0,8003 mmol) en una mezcla de tetrahidrofurano (3 ml) y agua (1.5 ml) a 0 °C se añadieron sucesivamente *N*-óxido de 4-metilmorfolina (188 mg, 1.6048 mmol) y una solución de tetróxido de osmio (VIII) en *terc*-butanol (400 mg, 2.5 % p/p, 0.0393 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos, después de lo cual se añadió peryodato de sodio (700 mg, 3.2727 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente, después de lo cual se añadieron solución de tetróxido de osmio (VIII) en *terc*-butanol (400 mg, 2.5 % p/p, 0.0393 mmol), *N*-óxido de 4-metilmorfolina (188 mg, 1.6048 mmol) y peryodato de sodio (700 mg, 3.2727 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después, la reacción se disolvió en agua (50 ml) y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (columna: 12 g de HP Gold;

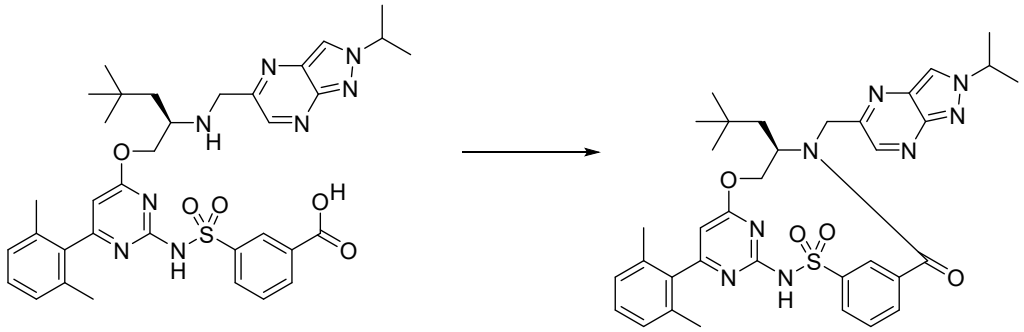
gradiente: acetato de etilo al 0 a 100 % en heptanos, 16 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-carbaldehído (102 mg, 67 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 4.94 (spt, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 190.08546, encontrada 191.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos; método de LC K.

Etapa 8: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (303 mg, 0.5336 mmol) y 2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-carbaldehído (102 mg, 0.5336 mmol) en diclorometano anhidro (13 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. Después se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (510 mg, 2.4063 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora. Después, la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (15 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a 0 °C durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (30 ml) y salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un sólido blanquecino. El sólido se coevaporó con heptanos (3 x 15 ml) para eliminar el ácido acético residual y se proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (461 mg, 75 %) como un polvo de color blanquecino que se empleó directamente en el etapa siguiente sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 686.29987, encontrada 687.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos; método de LC I.

Etapa 9: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-169)

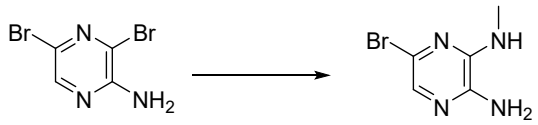


Una solución agitada de ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (461 mg, 0.3984 mmol) en DMF anhidro (50 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió hasta 0 °C. Después se añadieron *N*-metilmorfolina (552.00 mg, 600 µl, 5.4574 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (210 mg, 1.1961 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El solvente se evaporó a presión reducida y se añadieron agua (25 ml) y acetato de etilo (50 ml). El medio bifásico se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml) y 2-metiltetrahidrofurano (2 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una espuma de color blanquecina. Después, el crudo se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 50 g HP C_{18} Gold, gradiente: acetonitrilo al 5 a 100 % en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM pH = 10, 20 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo blanco que se purificó nuevamente por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 50 g HP C_{18} Gold, gradiente: acetonitrilo al 20 a 50 % en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM pH = 10, 12 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se coevaporó con acetonitrilo (6 x 5 ml), y el residuo se liofilizó para proporcionar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-12-[(2-isopropilpirazolo[3,4-b]pirazin-5-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (25.2 mg, 9 %) como un polvo de color blanco esponjoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 - 8.95 (m, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 -

7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.86 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.60 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H, solapado con agua), 0.66 (s, 9H). (1H perdido, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 668.2893, encontrada 669.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.02 minutos; método de LC K.

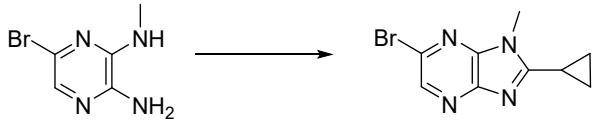
Ejemplo 84: Preparación del Compuesto I-175

Etapa 1: 5-bromo-*N*3-metil-pirazin-2,3-diamina



Una suspensión de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 g, 3.9542 mmol) en $MeNH_2$ en agua (10 ml de 40 % p/v, 128,80 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3 x 15 ml). La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-*N3*-metil-pirazina-2,3-diamina (802 mg, 100 %) como un sólido bronceado. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.43 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 2.99 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 201.98541, encontrada 203.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos; método de LC D.

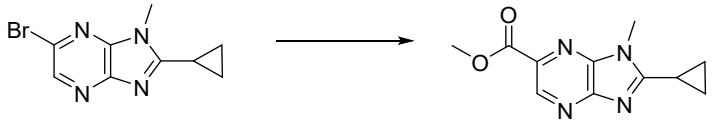
Etapa 2: 5-bromo-2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina



A un recipiente a presión que contenía una solución de anhídrido ciclopropanocarboxílico (6.0675 g, 5.36 ml, 39.358 mmol) en ácido ciclopropanocarboxílico (25 ml) se añadió 5-bromo-*N*3-metil-pirazina-2,3-diamina (4 g, 19.701 mmol) y la mezcla se selló bajo gas N_2 y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La reacción se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 1 hora. Se añadió anhídrido ciclopropanocarboxílico (3.0338 g, 2.68 ml, 19.679 mmol). La reacción se calentó en un baño de aceite a 130 °C durante 12 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (300 ml), se lavó con NaOH 2 M (2 x 100 ml), salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de 120 g de SiO_2 con tolueno y se eluyó con EtOAc 0-40 % en hexanos durante un gradiente de 60 min) para proporcionar 5-bromo-2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina (2.9 g, 58 %) como un sólido cristalino de color

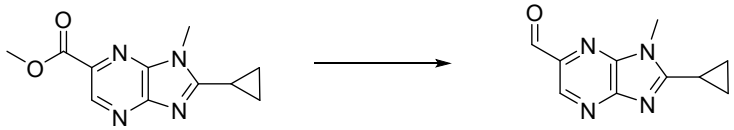
amarillo. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.46 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.05 (tt, *J* = 8.2, 8.2, 4.8, 4.8 Hz, 1H), 1.46 – 1.41 (m, 2H), 1.28 – 1.23 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 252.00105, encontrada 253.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.75 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carboxilato de metilo



A una solución de 5-bromo-2-ciclopropil-1-metil-imidazo[4,5-b]pirazina (2.6 g, 10.273 mmol) en MeOH (52 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (755 mg, 0.9245 mmol) y después TEA (20.328 g, 28 ml, 200.89 mmol). El recipiente se burbujeó con gas N_2 durante 5 minutos. Después el recipiente se selló y presurizó con gas CO (100 psi), se ventiló 3 veces, después se volvió a presurizar a 100 psi y se calentó a 80 ºC durante 30 minutos. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se agitó bajo 100 psi de presión de CO durante 12 h. Se liberó la presión, y la mezcla se concentró al vacío. La reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con NH_4Cl acuoso saturado (30 ml), salmuera, se secó en $MgSO_4$, se filtró y concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (disuelto en DCM y cargado en seco en un cartucho de 120 g de SiO_2 y se eluyó con EtOAc 0-70 % en hexanos durante un gradiente de 60 min) para proporcionar 2-ciclopropil-1-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carboxilato de metilo (1.79 g, 75 %) como un sólido cristalino de color blanquecino. ESI-MS *m/z* calc. 232.09602, encontrada 233.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos; método de LC D.

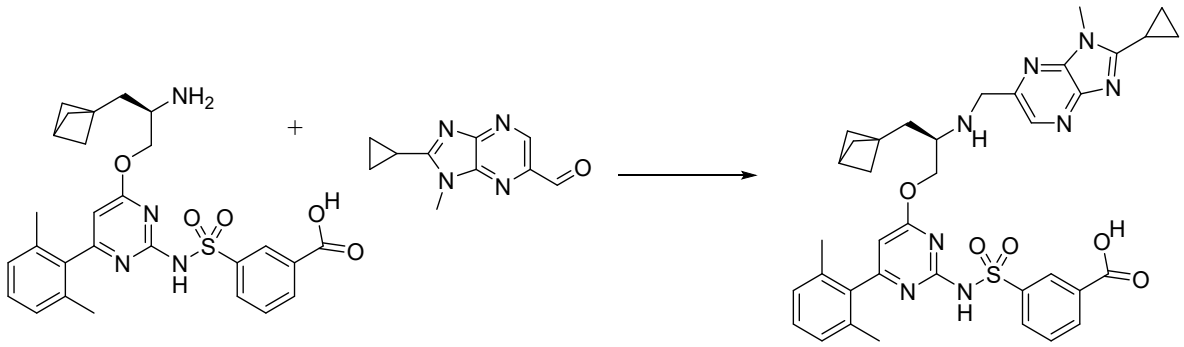
Etapa 4: 2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carbaldehído



Una solución de 2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carboxilato de metilo (1.23 g, 5.2963 mmol) en DCM (18.2 ml) se enfrió en un baño de -78 °C durante 15 minutos después se añadió gota a gota DIBAL en DCM (8 ml de 1 M, 8.0000 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 25 min a -78 °C. La reacción se inactivó con MeOH-H_2O (1:1, 20 ml) a -78 °C y se agitó durante 10 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 30 minutos. La reacción se concentró al vacío, después se añadieron DCM (30 ml) y HCl 1 M (15 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en MgSO4, se

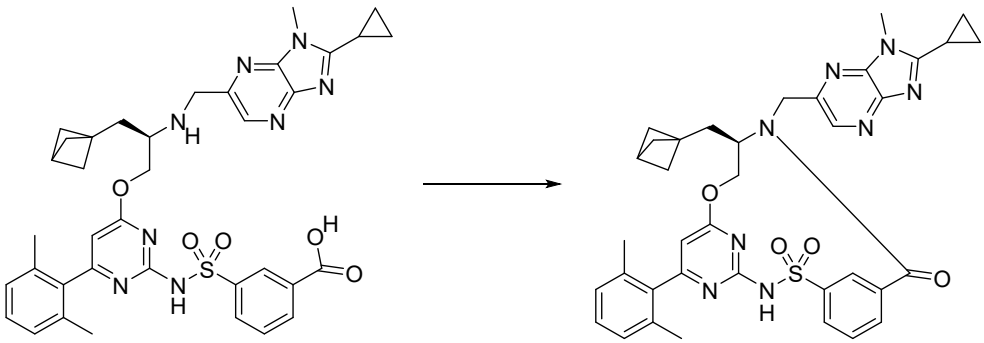
filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (se cargó en un cartucho de 80 g de SiO_2, y se eluyó con EtOAc 0-70 % en hexanos durante un gradiente de 60 min) para proporcionar 2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carbaldehído (569.8 mg, 52 %) como un sólido incoloro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.19 – 2.10 (m, 1H), 1.58 – 1.51 (m, 2H), 1.39 – 1.32 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 202.08546, encontrada 203.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.99 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1073 mmol), 2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina-5-carbaldehído (22.1 mg, 0.1093 mmol), DCM anhidro (0.55 ml) y ácido acético (12.3 µl, 0.2163 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (56.1 µl, 0.3221 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (115.5 mg, 0.5450 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (21.5 mg, 25 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 708.28424, encontrada 709.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.3 minutos. Método de LC A.

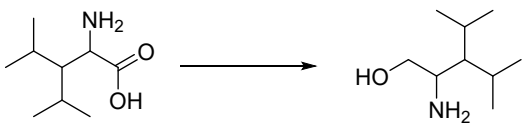
Etapa 6: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (compuesto I-175)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (21.5 mg, 0.02654 mmol) se combinó con CDMT (9.8 mg, 0.05582 mmol) en DMF (2.4 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (10.0 µl, 0.09096 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO y MeOH, se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(2-ciclopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (5.3 mg, 28 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.60 - 5.53 (m, 1H), 5.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 - 3.86 (m, 2H), 2.47 (s, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, 7H), 1.37 - 1.32 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 690.2737, encontrada 691.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos. Método de LC A.

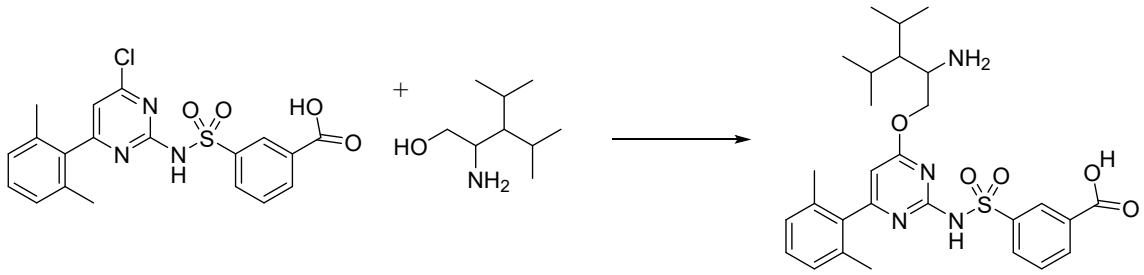
Ejemplo 85: Preparación del Compuesto I-176 y el Compuesto I-177

Etapa 1: 2-amino-3-isopropil-4-metil-pentan-1-ol



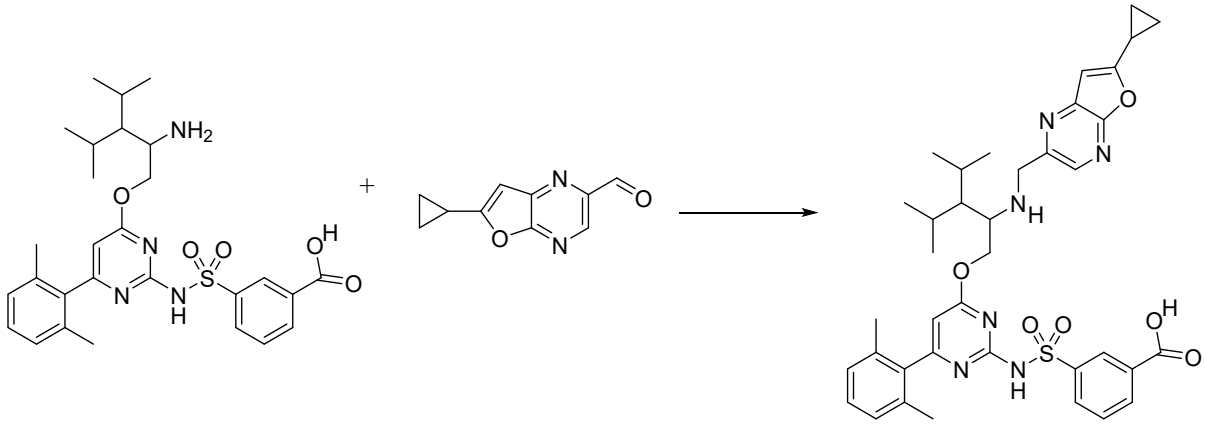
A una solución de ácido 2-amino-3-isopropil-4-metil-pentanoico (sal de clorhidrato) (250 mg, 1.192 mmol) en tetrahidrofurano (2.500 ml) se añadió complejo tetrahidrofurano de borano (4.5 ml de 1 M, 4.500 mmol) a 0 °C gota a gota. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 24 h. La reacción se inactivó con la adición lenta de metanol (30 ml) y después se coevaporó con metanol (3 x 50 ml) y DCE (1 x 5 ml). Después el material crudo se suspendió en DCM (50 ml) y se acidificó con HCl (1.5 ml de 4 M, 6.000 mmol) en dioxano para dar 2-amino-3-isopropil-4-metil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (230 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 159.16231, encontrada 160.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.56 minutos; método de LC B.

Etapa 2: ácido 3-[[4-(2-amino-3-isopropil-4-metil-pentoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



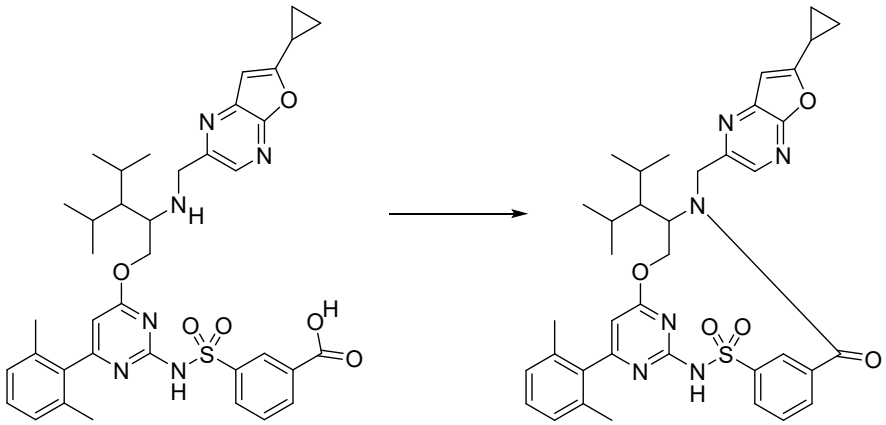
Se combinó ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (300 mg, 0.7179 mmol) con 2-amino-3-isopropil-4-metil-pentano-1-ol (sal de clorhidrato) (155 mg, 0.7919 mmol) en THF (1.8 ml) y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió *terc*-butóxido de sodio (350 mg, 3.642 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La temperatura se aumentó a 45 °C durante 30 minutos, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo unas 2x adicionales con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se diluyó con salmuera y se extrajo 2x adicionales con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 3-[[4-(2-amino-3-isopropil-4-metil-pentoxi)-6-(2,6-dimetilfenil) pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (449.0 mg, 98 %), que se usó sin purificación adicional. ESI-MS *m/z* calc. 540.24066, encontrada 541.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.51 minutos; método de LC B.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropil-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



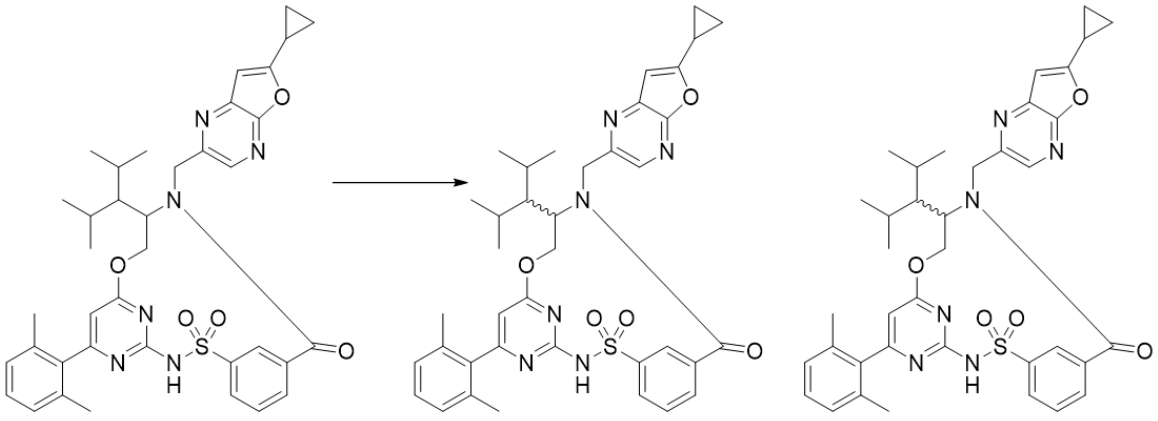
Se combinó ácido 3-[[4-(2-amino-3-isopropil-4-metil-pentoxi)-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.1559 mmol) con 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (32 mg, 0.1700 mmol) en DCM (0.4 ml) y se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (33 mg, 0.1557 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, antes de añadir una porción adicional de triacetoxiborohidruro de sodio (99 mg, 0.4671 mmol). Después de 2 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se inactivó con HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropil-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45.2 mg, 39 %). ESI-MS *m/z* calc. 712.3043, encontrada 713.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.6 minutos; método de LC B.

Etapa 4: 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



Ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-isopropil-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45 mg, 0.06005 mmol) se combinó con CDMT (13 mg, 0.07404 mmol) en DMF (4 ml) y se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió *N*-metilmorfolina (40 µL, 0.3638 mmol) y la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente a medida que se derretía el hielo. Después de 16 horas, se añadió una porción adicional de CDMT (8 mg, 0.04557 mmol). Después de un total de 68 horas desde la primera adición de *N*-metilmorfolina la mezcla de reacción se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo unas 2x adicionales con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron en sulfato de sodio. El material crudo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, y se eluyó con un gradiente de metanol 0-15 % en DCM para dar 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (12.8 mg, 31 %) ESI-MS *m/z* calc. 694.29376, encontrada 695.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.85 minutos. Método de LC B.

Etapa 5: 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, Compuesto I-176, enantiómero 1, y 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, enantiómero 2, Compuesto I-177

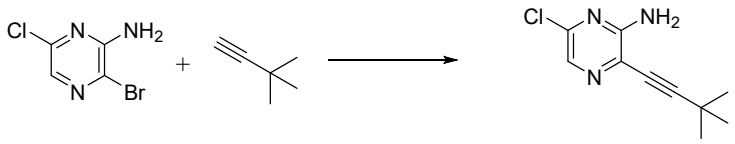


Enantiómero 1 Enantiómero 2

Los enantiómeros de 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (12.8 mg, 0.01842 mmol) se separaron mediante SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralPak AS (21.2 X 250 mm, 5 µM) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 20 % (NH 20 mM_3), CO_2 al 80 % a un flujo de 70 ml/min. La concentración de la muestra fue de 12.8 mg/ml en metanol (sin modificador), el volumen de inyección fue de 500 µl, la presión de salida de 158 bar, y la longitud de onda de detección de 210 nm. Cada enantiómero se recogió por separado y los productos resultantes se purificaron adicionalmente mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar el enantiómero 1 (Pico 1 SFC), 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.1 mg, 16 %) ESI-MS *m/z* calc. 694.29376, encontrada 695.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.28 minutos. y enantiómero 2 (Pico 2 SFC), 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-2-metil-propil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (1.8 mg, 14 %) ESI-MS *m/z* calc. 694.29376, encontrada 695.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.21 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 86: Preparación del Compuesto I-187

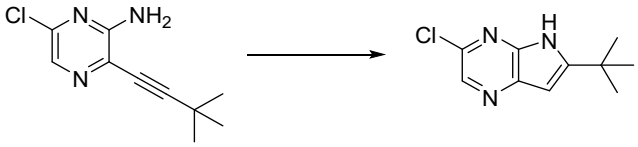
Etapa 1: 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina



Se roció con nitrógeno una solución de 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (1 g, 4.7015 mmol) y 3,3-dimetilbut-1-ino (662.35 mg, 7.8214 mmol) en trietilamina (10 ml) durante cinco minutos, después se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (330.03 mg, 0.4702 mmol) y CuI (89.550 mg, 0.4702 mmol). La mezcla se burbujeó de nuevo con nitrógeno durante 5 minutos y después se selló el vial y la mezcla resultante se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 20 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con 20 ml adicionales de acetato de etilo y los sólidos se descartaron. Los filtrados combinados se extrajeron con 3 x 40 ml de agua y 1 x 40 ml de salmuera. Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para obtener un sólido oscuro. El producto crudo se purificó por cromatografía

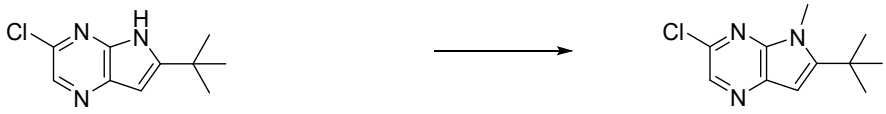
en gel de sílice mediante el uso de una columna de 80 g y mediante elución con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo en hexano para proporcionar después de la evaporación 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (880 mg, 83 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.85 (d, 1H), 5.08 (s, 2H), 1.37 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 209.07198, encontrada 209.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.5 minutos; método de LC D.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (880 mg, 4.1970 mmol) en *terc*-butanol (9 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (2.1 g, 2.3282 ml, 18.715 mmol). La mezcla se agitó a 80 ºC durante 16 horas y después se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró al vacío hasta sequedad, después se añadió agua (20 ml), y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se filtró, y el filtrado se descartó. El sólido se trituró con 2 ml de acetonitrilo, y después se filtró la suspensión resultante. El filtrado se descartó y el sólido se secó al vacío para producir un sólido de color blanquecino que se purificó mediante el uso de una columna de 80 g y mediante elución con un gradiente de 5-50 % de acetato de etilo en hexano para producir después de la evaporación 6-*terc*-butil-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (700 mg, 79 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.12 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 1.35 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 209.07198, encontrada 209.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos; método de LC D.

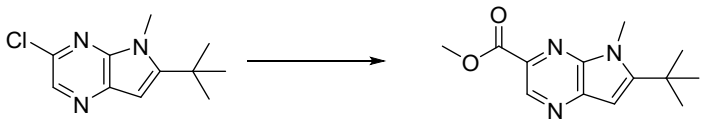
Etapa 3: 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-t*erc*-butil-3-cloro-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina (690 mg, 3.2908 mmol) en DMF (8 ml) a 0 °C se añadió hidruro de sodio al 60 % (p/v) (366 mg, 60 % p/p, 9.1509 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante quince minutos y después se añadió sulfato de dimetilo (877 mg, 0.6594 ml, 6.9530 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante cinco minutos, después a temperatura ambiente durante una hora. La mezcla se vertió en 35 ml de agua y se extrajo con 3 x 35 ml de acetato de etilo. Se descartó la fase acuosa y las fases orgánicas combinadas se extrajeron con 3 X 35 ml de agua y 25 ml de salmuera. Las fases acuosas se descartaron y la fase orgánica se secó en

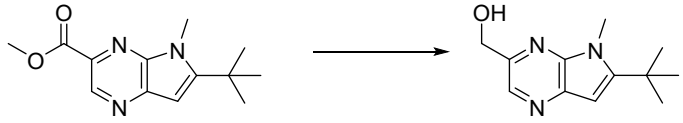
sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de una columna de gel de sílice de 80 g eluida con un gradiente de acetato de etilo de 5- 50 % en hexano para proporcionar después de la evaporación 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (460 mg, 59 %) ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.33 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 223.08763, encontrada 224.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.06 minutos.

Etapa 4: 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



Una mezcla de 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.43 g, 6.3924 mmol), trietilamina (1.34 g, 1.8457 ml, 13.242 mmol), y Pd(dppf)Cl_2. DCM (261 mg, 0.3196 mmol) en metanol (30 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas bajo 50 psi de monóxido de carbono. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite. Se descartaron los sólidos y se concentró el filtrado al vacío para obtener un aceite oscuro. El material se disolvió en 40 ml de acetato de etilo: agua 1: 1, después se separaron las fases, y se descartó la fase acuosa. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio: los sólidos se eliminaron mediante filtración y se desecharon, y el filtrado se concentró al vacío para obtener un aceite oscuro que se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 40 g, acetato de etilo 5- 55 %: gradiente en hexano, 1 hora) para obtener 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (1.29 g, 82 %) ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.16 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 247.13208, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.24 minutos; método de LC D.

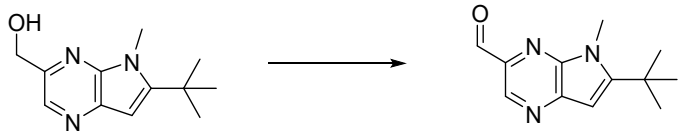
Etapa 5: (6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol



Se enfrió una solución de LAH 1.0 M en THF (2.9802 ml de 1 M, 2.9802 mmol) en un baño de agua con hielo, después se añadió gota a gota una solución de 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (670 mg, 2.7093 mmol) en THF (3 ml) y la mezcla resultante se dejó agitar en el baño de agua con hielo durante 30 minutos. La reacción se inactivó con una pequeña cantidad de agua, después se concentró al vacío para obtener un aceite de color naranja. El

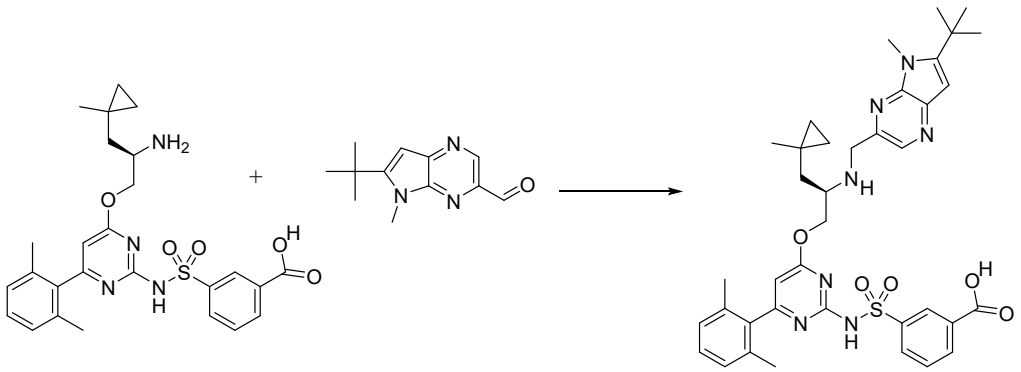
producto crudo se disolvió en una pequeña cantidad de DCM y se secó en sulfato de sodio. Los sólidos se filtraron y se descartaron y el filtrado se cargó en una columna de gel de sílice de 25 g y se eluyó mediante el uso de un gradiente de 5-95 % de acetato de etilo en hexano para obtener 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (407 mg, 66 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.12 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 5.65 (s, 2H), 4.79 (s, 3H), 3.83 (s, 1H), 2.28 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 219.13716, encontrada 220.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.71 minutos; método de LC D.

Etapa 6: 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído



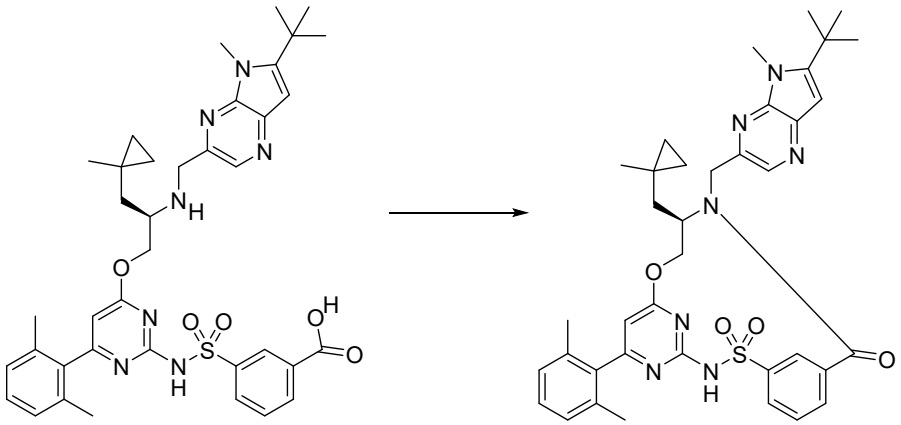
Se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.3 g, 3.0650 mmol) a una solución de (6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol (650 mg, 2.9642 mmol) en DCM (6 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con 25 ml de diclorometano y después se inactivó con 10 ml de bicarbonato de sodio saturado. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con 2 x 10 ml de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se extrajeron con 2 x 10 ml de agua, y la fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro. Los sólidos se eliminaron por filtración, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se purificó en una columna de gel de sílice de 40 g mediante cromatografía ultrarrápida (gradiente 5-55 % de acetato de etilo:hexano). Las fracciones puras se secaron al vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (333 mg, 52 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.16 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 217.1215, encontrada 218.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos; método de LC H.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.09140 mmol) con 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (22 mg, 0.1013 mmol) en DCM (0.5 ml) y se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (40 µl, 0.2296 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0.4577 mmol). Después de 3.5 horas a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (59 mg, 86 %). ESI-MS *m/z* calc. 711.3203, encontrada 712.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.59 minutos; método de LC B.

Etapa 8: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-187)

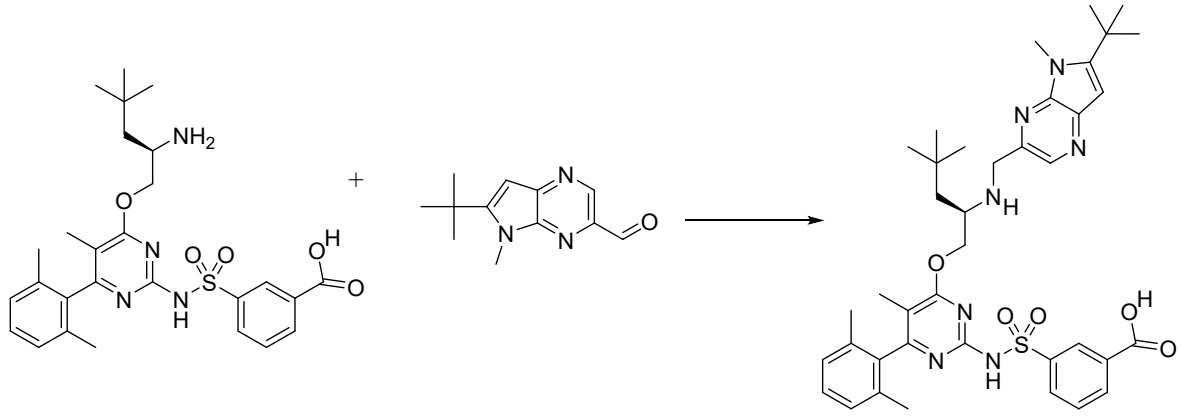


Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (59 mg, 0.07884 mmol) con CDMT (17 mg, 0.09683 mmol) en DMF (3.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento y *s*e añadió *N*-metilmorfolina (60 µL, 0.5457 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (10-99 % de ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo -9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-

tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (22.7 mg, 41 %). ESI-MS *m/z* calc. 693.30975, encontrada 694.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.81 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.98 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.08 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.86 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.52 (s, 9H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 0.53 (s, 3H), 0.38 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 1H), 0.08 - 0.02 (m, 1H). NH de sulfonamida no visible

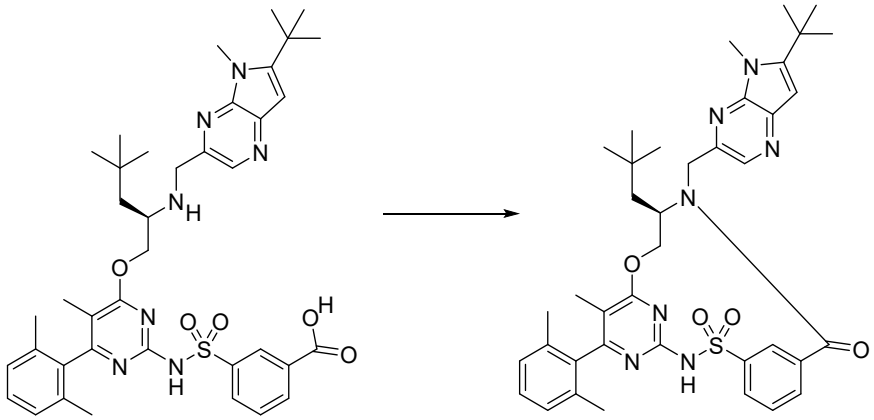
Ejemplo 87: Preparación del Compuesto I-188

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.08879 mmol) con 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (21 mg, 0.09666 mmol) en DCM (0.5 ml) y se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (40 µl, 0.2296 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (94 mg, 0.4435 mmol). Después de 3.5 horas a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (53 mg, 78 %). ESI-MS *m/z* calc. 727.35156, encontrada 728.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.62 minutos; método de LC B.

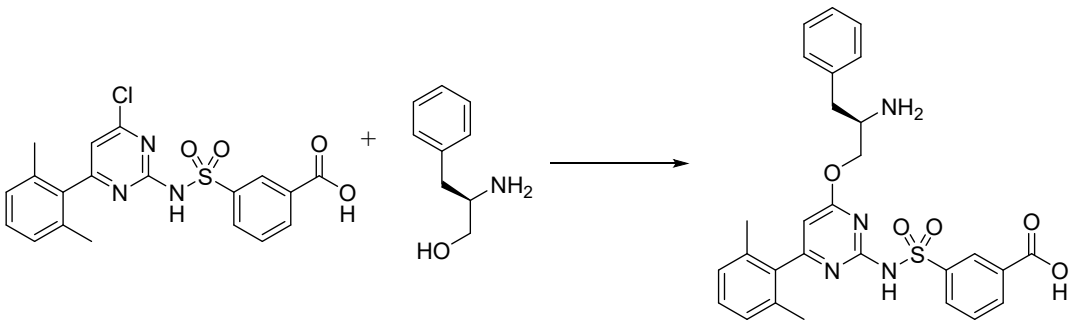
Etapa 2: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-188)



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (53 mg, 0.06934 mmol) con CDMT (15 mg, 0.08543 mmol) en DMF (3.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento y se añadió *N*-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3.5 horas adicionales. Después la mezcla de reacción se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (10-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (28.5 mg, 57 %). ESI-MS *m/z* calc. 709.341, encontrada 710.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.06 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.66 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.32 - 4.24 (m, 1H), 4.18 - 4.07 (m, 4H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.64 - 1.60 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.65 (s, 9H). NH de sulfonamida no visible

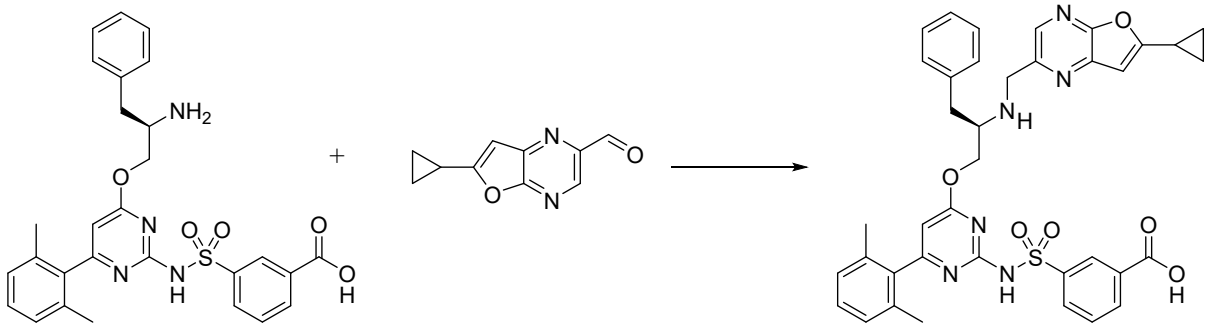
Ejemplo 88: Preparación del Compuesto I-191

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (300 mg, 0.7179 mmol) con (2*R*)-2-amino-3-fenil-propan-1-ol (120 mg, 0.7936 mmol) en THF (1.8 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (345 mg, 3.590 mmol), y la reacción se volvió cálida al tacto. Se continuó la agitación durante 20 minutos sin calentamiento externo. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo 2x con acetato de etilo, después se diluyó con un volumen igual de salmuera y se extrajo 2x adicionales con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (440 mg, 97 %) ESI-MS *m/z* calc. 532.17804, encontrada 533.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.46 minutos. Método de LC B.

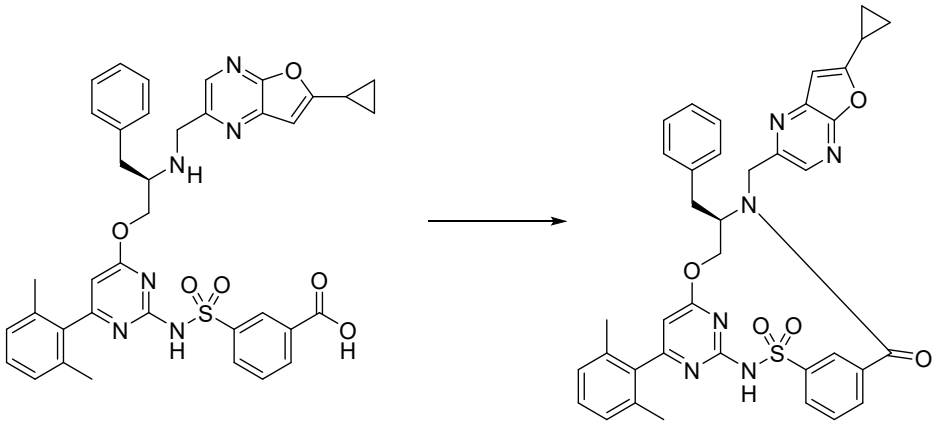
Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.07908 mmol) con 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído (16 mg, 0.08502 mmol) en DCM (0.3 ml) y se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (17 mg, 0.08021 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos adicionales antes de añadir una segunda porción de triacetoxiborohidruro de sodio (50 mg, 0.2359 mmol). Después de 30 minutos adicionales la

reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M, después se diluyó con metanol y DMSO hasta que se volvió homogénea, se filtró y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (31 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* calc. 704.2417, encontrada 705.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.57 minutos; método de LC B.

Etapa 3: (11*R*)-11-bencil-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-191)

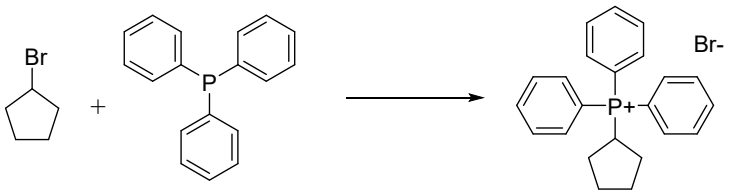


Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-fenil-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (31 mg, 0.04182 mmol) con CDMT (9 mg, 0.05126 mmol) en DMSO y después se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió *N*-metilmorfolina (30 µL, 0.2729 mmol) y después de agitar durante 15 minutos a 0 °C la reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y después se agitó durante 2.5 horas. Después se eliminaron los compuestos volátiles por evaporación rotatoria y el residuo resultante se disolvió en metanol/DMSO 1:1, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (10-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos) para dar (11*R*)-11-bencil-12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (17.3 mg, 60 %). ESI-MS *m/z* calc. 686.23114, encontrada 687.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.57 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.16 (m, 5H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.85 - 6.72 (m, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.54 - 4.30 (m, 3H), 3.07 -

2.90 (m, 2H), 2.13 (td, *J* = 8.1, 4.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.20 - 1.11 (m, 4H). (-NH de sulfonamida no visible)

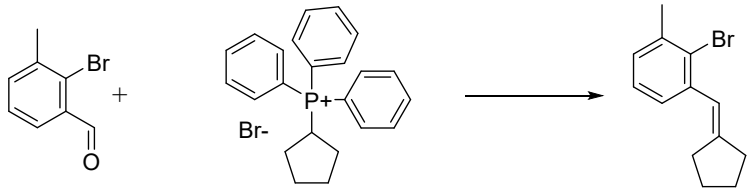
Ejemplo 89: Preparación del Compuesto I-196

Etapa 1: Bromuro de ciclopentil(trifenil)fosfonio



Se cargó un tubo de presión sellado con trifenilfosfano (150.20 g, 132.69 ml, 566.93 mmol) y bromociclopentano (98.078 g, 72 ml, 644.95 mmol). La mezcla se calentó y se agitó a 140 °C durante 21 h. Al sólido resultante se añadió tolueno (300 ml) y la mezcla heterogénea se agitó durante 3 h antes de filtrar a través de un filtro de vidrio Tipo "M" al vacío. Los sólidos se enjuagaron con tolueno (2 x 100 ml) y se secaron al vacío. El producto (194.60 g) se obtuvo como un sólido de color blanco. bromuro de ciclopentil(trifenil)fosfonio (194.60 g, 83 %) RMN ^{1}H (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.96 - 7.89 (m, 5H), 7.81 - 7.62 (m, 10H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 2H), 1.31 - 1.21 (m, 2H).

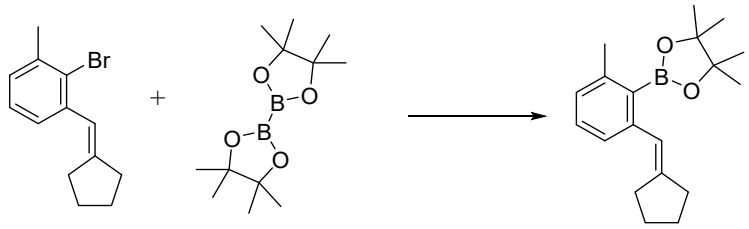
Etapa 2: 2-bromo-1-(ciclopentilidenmetil)-3-metil-benceno



A una suspensión de bromuro de ciclopentil(trifenil)fosfonio (195.93 g, 476.35 mmol) en THF anhidro (340 ml) con agitación a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de *terc*-butóxido de potasio en THF (550 ml de 1 M, 550.00 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0.5 h. A la misma temperatura con agitación, se añadió gota a gota el 2-bromo-3-metil-benzaldehído (47.87 g, 240.50 mmol) en THF anhidro (340 ml). Después, la reacción se agitó a ta durante 18 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y después se inactivó con H_2O DI fría (1,000 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto crudo (192.44 g, sólido de color marrón claro) se trituró con hexanos (1200 ml, 3 h) y se filtró a través de una almohadilla de gel de sílice (260 g) en un filtro de vidrio tipo "M" al vacío. Los sólidos se enjuagaron con hexanos (3 x 500 ml). El filtrado de

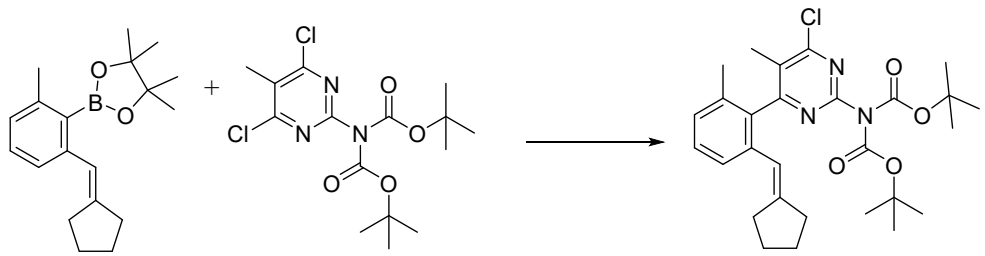
hexanos combinado se concentró al vacío. El producto final (56.86 g) se obtuvo como un aceite incoloro. 2-bromo-1-(ciclopentilidenmetil)-3-metil-benceno (56.86 g, 89 %) ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.19 - 7.01 (m, 3H), 5.27 (s, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 - 2.23 (m, 4H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.75 - 1.68 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 250.0357, masa esperada no detectada, tiempo de retención: 3.92 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 2-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



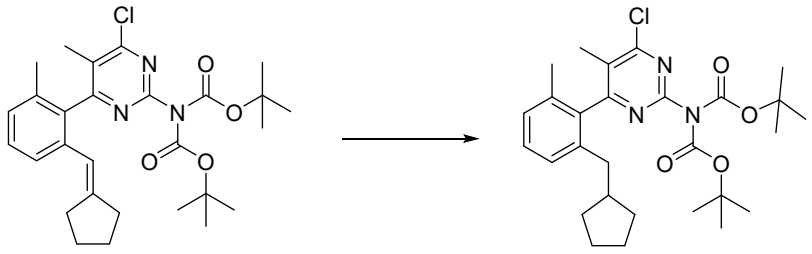
A un reactor Parr se añadió 2-bromo-1-(ciclopentilidenmetil)-3-metil-benceno (17.65 g, 66.760 mmol), KOAc (16.48 g, 167.92 mmol) y dioxano anhidro (350 ml). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 0.5 h. Mediante el mantenimiento de la corriente de nitrógeno en marcha, se añadió a la mezcla 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (30.63 g, 120.62 mmol) y Pd(dppf)Cl_2 (4.91 g, 6.7104 mmol). La desgasificación continuó durante 15 minutos adicionales después de la adición. Después el tubo se tapó rápida y herméticamente. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C durante 18 h. La reacción se inactivó con cloruro de amonio saturado acuoso (250 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de celite. El celite se enjuagó con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (250 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida por (preadsorbido en SiO_2) (330 g y después 220 g de SiO_2, mediante elución con de 0 a 10 % de EtOAc/hexanos en 75 min., régimen de flujo = 75 ml/min., detección = UV254). Las fracciones puras se recogieron y concentraron al vacío. El producto final se obtuvo como un aceite de color amarillo-verde. 2-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11.40 g, 54 %) ^{1}H RMN (500 MHz, cloroformo-*d*) δ 7.21 - 6.91 (m, 3H), 5.17 - 5.09 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.39 (s, 1H), 2.31 - 2.20 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 2H), 1.75 - 1.59 (m, 1H), 1.41 - 1.31 (m, 12H). ESI-MS *m/z* calc. 298.21042, encontrada 299.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.78 minutos; método de LC E.

Etapa 4: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



Se disolvieron 2-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (11.40 g, 36.315 mmol), *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (13.15 g, 33.027 mmol) y carbonato de cesio (59.48 g, 182.56 mmol) en 1,2-dimetoxietano (180 ml) y agua (180 ml). La solución se desgasificó con nitrógeno durante 30 min, después se añadió Pd(dppf)Cl_2 (2.73 g, 3.7310 mmol) a la mezcla de reacción y se continuó la desgasificación durante 15 min adicionales. La mezcla de reacción se calentó y se agitó a 100 °C en un baño de aceite durante 3.5 h. La mezcla de reacción se inactivó con H_2O DI (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (200 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se sometió a cromatografía ultrarrápida (preadsorbido en SiO_2) (330 g SiO_2, mediante elución con de 0 a 10 % de EtOAc/hexanos en 85 min., régimen de flujo = 55 ml/min., detección = UV254). Se recogieron las fracciones apropiadas y se concentraron al vacío. El producto final (8.26 g) se obtuvo como un aceite de color amarillo. *N*-*terc*-butoxicarbonilo-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (8.26 g, 44 %) ESI-MS *m/z* calc. 513.23944, encontrada 514.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.09 minutos; método de LC E.

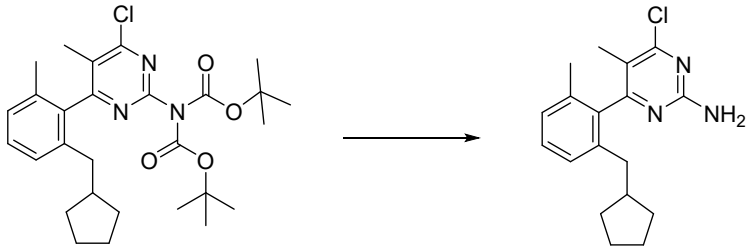
Etapa 5: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilidenmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.446 g, 2.6723 mmol) en EtOAc (45 ml) se añadió

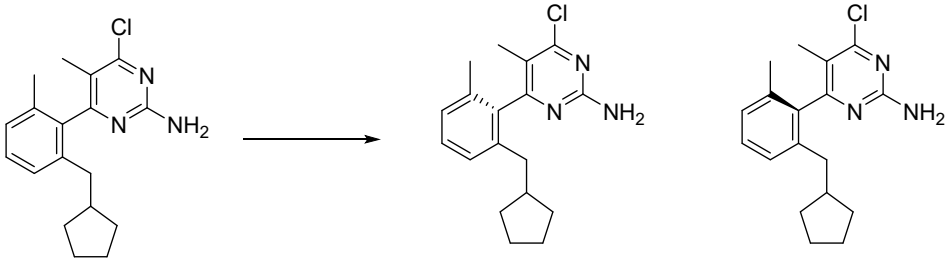
Rodio sobre polvo de alúmina (557 mg, 0.2706 mmol). La mezcla de reacción se colocó en un agitador par y se agitó a 50 PSI de hidrógeno durante 3 horas. Después la mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y se concentró a presión reducida para producir *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.453 g, 100 %) como un aceite incoloro. ESI-MS *m/z* calc. 515.25507, encontrada 516.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.67 minutos; método de LC E.

Etapa 6: 4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina



A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (8.03 g, 14.782 mmol) en DCM (70 ml) se añadió HCl en dioxano (40 ml de 4 M, 160.00 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 22 h. La reacción se inactivó con una solución de $NaHCO_3$ acuosa saturada (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 30 ml), las capas de DCM combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para dar 4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (5.1719 g, 105 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.29 - 7.07 (m, 3H), 4.78 (s, 2H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.96 (s, 4H), 1.77 (s, 3H), 1.55 - 1.38 (m, 6H), 1.13 - 0.97 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 315.15024, encontrada 316.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.2 minutos; método de LC E.

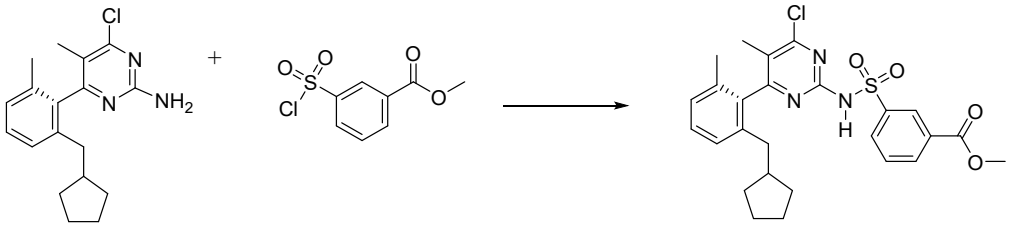
Etapa 7: (5*P*)-4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-5-metilpirimidin-2-amina, y (5*M*)-4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-5-metilpirimidin-2-amina



Se sometió 4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina racémica (12.8 g, 40.53 mmol) a separación por SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna IC (3 x 25 cm), eluyente: isopropanol al 10 %/CO_2, 100 bar, 80 ml/min, 220 nm,

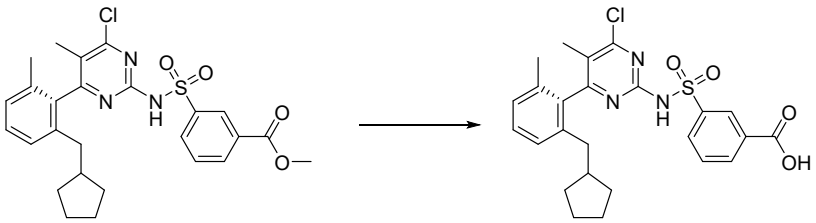
volumen de iny.: 1 ml, 25 mg/ml en etanol para dar dos atropisómeros: pico 1 de IC-SFC: (5*P*)-4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-5-metilpirimidin-2-amina (6.1 g, 95 %). ESI-MS *m/z* calc. 315.15024, encontrada 316.22 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos, y pico 2 de IC-SFC: (5*M*)-4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-5-metilpirimidin-2-amina (6.4 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 315.15024, encontrada 316.22 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (atropisómero P)



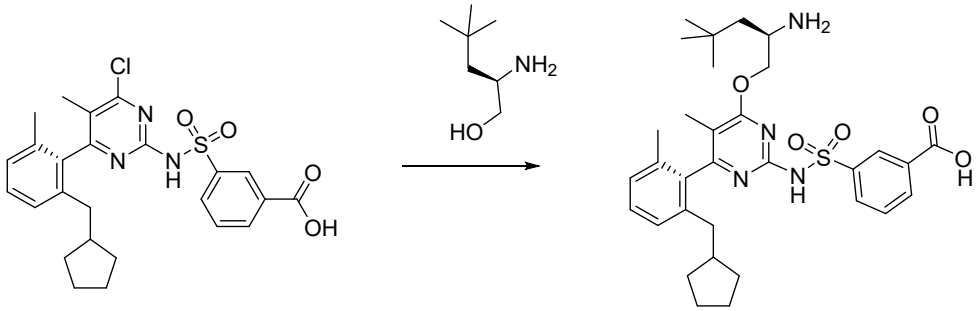
A una solución de 4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (atropisómero P, 5.9 g, 18.680 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (13.150 g, 56.040 mmol) en THF (120 ml) se añadió gota a gota LiHMDS en THF (75 ml de 1 M, 75.000 mmol) durante veinte minutos a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h y después se inactivó con ácido clorhídrico 1 M (100 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El aceite de color amarillo resultante se purificó por cromatografía ultrarrápida (SiO2, 120 g, cargado en EtOAc, eluido con acetato de etilo al 10 % en hexanos). Las fracciones del producto deseado se combinaron y concentraron al vacío para dar 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (atropisómero P, 8.64 g, 89 %) como un sólido pegajoso de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 513.1489, encontrada 514.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.63 minutos; método de LC D.

Etapa 9: ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (atropisómero *P*)



A una solución agitada de 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (atropisómero P, 8.64 g, 16,808 mmol) en THF (100 ml) se añadió NaOH acuoso (100 ml de 1 M, 100.00 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 2 h. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml) para eliminar las impurezas. La capa acuosa se acidificó hasta pH=1 con ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para dar ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (atropisómero p, 8.1 g, 95 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 499.13324, encontrada 500.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.81 minutos; método de LC D.

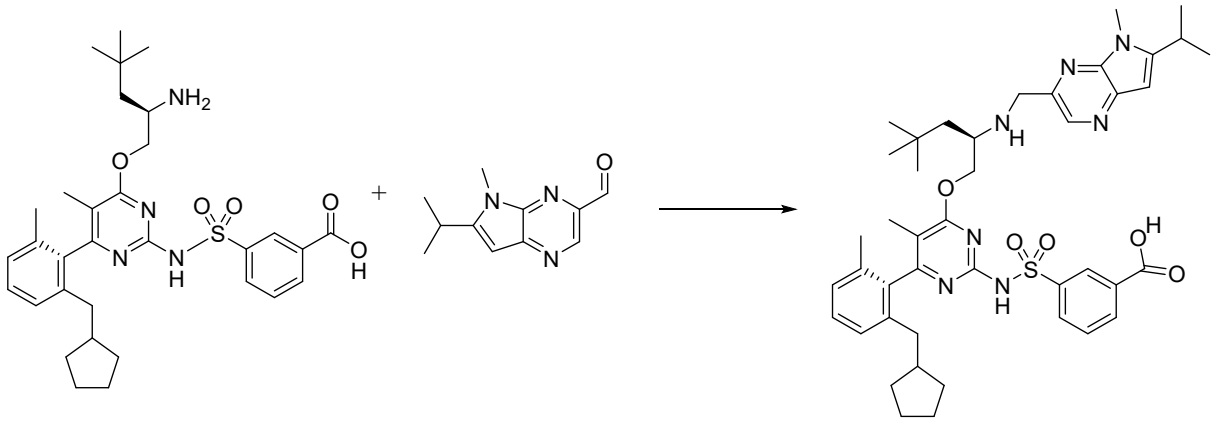
Etapa 10: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (atropisómero P)



Una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (atropisómero P, 7 g, 13.860 mmol), (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.8 g, 16.699 mmol) y *t*-butóxido de sodio (6 g, 62.433 mmol) en THF (140.00 ml) se agitó a ta durante 2 h. Más (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (1 g, 5.9639 mmol) y t-butóxido de sodio (3 g, 31.216 mmol) se añadió y la reacción se agitó durante otra hora. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El sólido pegajoso de color naranja pálido resultante se trituró con acetato de etilo al 10 % en hexanos y se filtró. La torta se lavó con hexanos y se secó al vacío dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (atropisómero P, 7.0 g, 60 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.14 (s, 1H), 8.44 – 8.40 (m, 1H), 8.25 – 8.17 (m, 3H), 8.15 – 8.06 (m, 2H), 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 2H), 4.27 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.12 (dd, *J* = 12.0, 6.1 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 2.25 – 2.08 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 5H), 1.66 (s, 3H), 1.54 (dd, *J* = 15.1, 4.3 Hz, 2H),

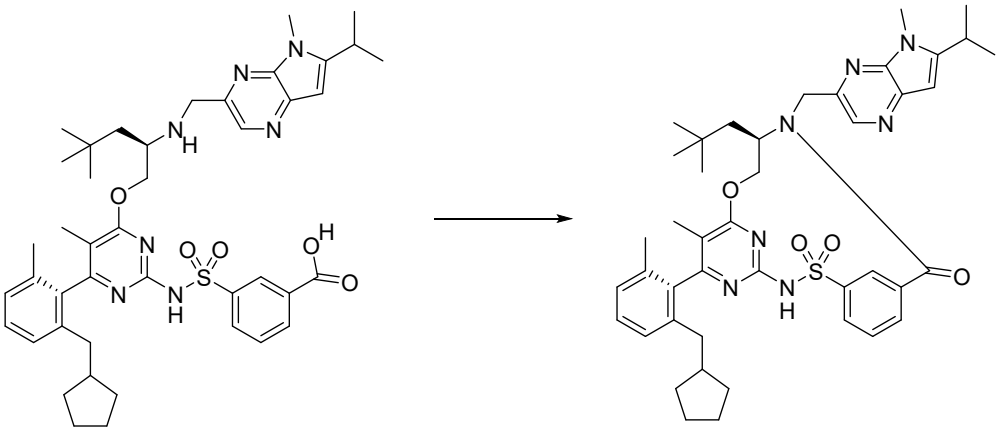
1.50 – 1.33 (m, 7H), 0.92 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 594.2876, encontrada 595.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.2 minutos; método de LC H.

Etapa 11: ácido 3-{[(3*P*)-4-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-6-{[(2*R*)-4,4-dimetil-2-({[5-metil-6-(propan-2-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}amino)pentil]oxi}-5-metilpirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-{[(5*P*)-4-{[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetilpentil]oxi}-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-5-metilpirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (59.1 mg, 0.09363 mmol), 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (19.7 mg, 0.09693 mmol), DCM anhidro (0.5 ml), y ácido acético (11.0 µl, 0.1934 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (49.8 µL, 0.2859 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (106.0 mg, 0.5001 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-{[(3*P*)-4-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-6-{[(2*R*)-4,4-dimetil-2-({[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}amino)pentil]oxi}-5-metilpirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (42.3 mg, 54 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 781.39856, encontrada 782.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. Método de LC A.

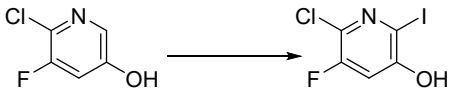
Etapa 12: (5*P*,11*R*)-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I-196)



Se combinó ácido 3-{[(3*PAG*)-4-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-6-{[(2*R*)-4,4-dimetil-2-({[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}amino)pentil]oxi}-5-metilpirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (42.3 mg, 0.05065 mmol) con CDMT (31.2 mg, 0.1777 mmol) en DMF (5.2 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (33.5 µl, 0.3047 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (5*P*,11*R*)-6-[2-(ciclopentilmetil)-6-metilfenil]-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (17.7 mg, 45 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.28 (m, 2H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.52 - 1.44 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 4H), 1.13 - 0.95 (m, 3H), 0.65 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 763.388, encontrada 764.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC A.

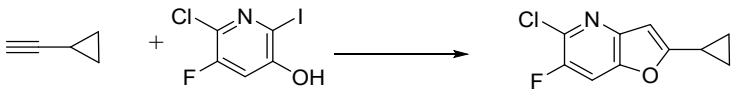
Ejemplo 90: Preparación del Compuesto I-197

Etapa 1: 6-cloro-5-fluoro-2-yodo-piridin-3-ol



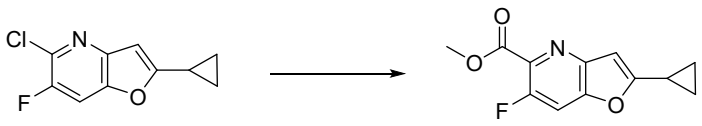
A un matraz (2 l) se añadieron 6-cloro-5-fluoro-piridin-3-ol (29.15 g, 197.58 mmol), carbonato de sodio (42.8 g, 403.82 mmol), y agua (1040 ml). A la mezcla agitada se añadió yodo (52.3 g, 206.06 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Después, el pH de la solución se ajustó a 2 con solución acuosa de HCl (1 N) y se diluyó con EtOAc (1 L + 600 ml). La solución resultante se agitó durante 10 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ sat. (500 ml) y salmuera (300 ml) respectivamente. La capa orgánica se secó en Na_2SO_4, se filtró, y se concentró a presión reducida para proporcionar 6-cloro-5-fluoro-2-yodo-piridin-3-ol (54.48 g, 101 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.67 - 5.33 (br. s, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 272.88538, encontrada 274.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 5-cloro-2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridina



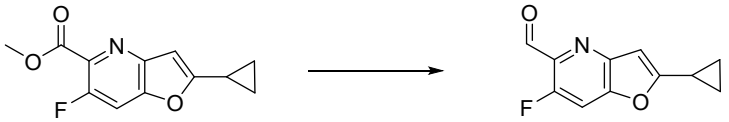
A un matraz (25 ml) que contenía 6-cloro-5-fluoro-2-yodo-piridin-3-ol (5.6 g, 20.460 mmol) se añadió DMF (56 ml). La solución resultante se desgasificó con N_2 durante 10 minutos. Después, a la solución se añadieron cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (190 mg, 0.2707 mmol), yodo de cobre (585 mg, 3.0717 mmol) y TEA (5.1546 g, 7.1 ml, 50.940 mmol). Después, la mezcla se agitó a 60 °C durante 10 minutos. Después de eso, se añadió gota a gota durante 30 minutos etinil ciclopropano (1.6380 g, 2.1 ml, 24.780 mmol) en DMF (10 ml). La mezcla se agitó a 60 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml) y se filtró con Celita. El filtrado se diluyó con agua (300 ml) y se extrajo con Et_2O (150 ml X 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron con Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar un producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 40 g HP Gold; gradiente: acetato de etilo al 2 % en heptano, 5 CV; acetato de etilo al 5 % en heptano, 3 CV; acetato de etilo al 10 % en heptano, 2 CV) para dar 5-cloro-2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridina (3.7 g, 82 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, *J* = 7.9, 0.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.13 - 1.01 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 211.02002, encontrada 212.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo



A un vial de alta presión (35 ml, 150 psi, 120 °C) se añadieron 5-cloro-2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridina (290 mg, 1.3704 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (7 mg, 0.0270 mmol), BINAP (17 mg, 0.0273 mmol) y TEA (210.54 mg, 0.29 ml, 2.0806 mmol), y se añadió MeOH (8 ml). El vial se purgó con monóxido de carbono (CO) tres veces y después se rellenó con CO hasta 50 psi. La mezcla de reacción se calentó en un baño de aceite a 100 °C durante la noche. Después de enfriar la mezcla de reacción, se ventiló el exceso de CO. El solvente se eliminó a presión reducida y el producto crudo se purificó por cromatografía en un gel de sílice ((columna: HP Gold de 12 g; gradiente: acetato de etilo al 5 % en heptano, 4 CV; acetato de etilo al 13 % en heptano, 18 CV) para proporcionar 2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridina-5-carboxilato de metilo (255.8 mg, 77 %) como un sólido amarillento. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (dd, *J* = 10.1, 0.9 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.14 - 1.06 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 235.06447, encontrada 236.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos; método de LC I.

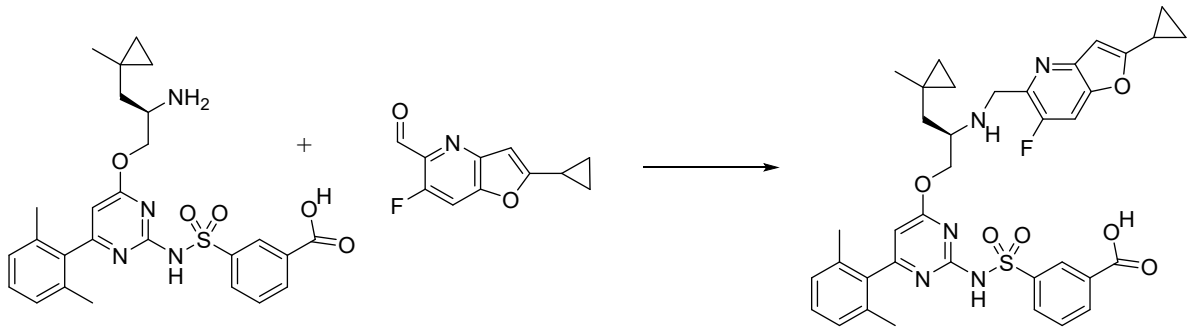
Etapa 4: 2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído



A un matraz (25 ml) que contenía 2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (250 mg, 1.0629 mmol) se añadió THF (5 ml). La solución se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió gota a gota DIBAL-H en solución de cloruro de metileno (3 ml de 1 M, 3.0000 mmol) durante 5 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos y se inactivó con MeOH (2 ml) y NH_4Cl sat. (2 ml). Los solventes se concentraron a presión reducida y el residuo se diluyó con NH_4Cl sat. (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el producto crudo. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna: 12 g de HP Gold; 5 % de acetato de etilo en heptano, 5 CV; 5-12 %, 3 CV, 12 % de acetato de etilo en heptano 8 CV) para proporcionar 2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (122 mg, 55 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.30 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H),

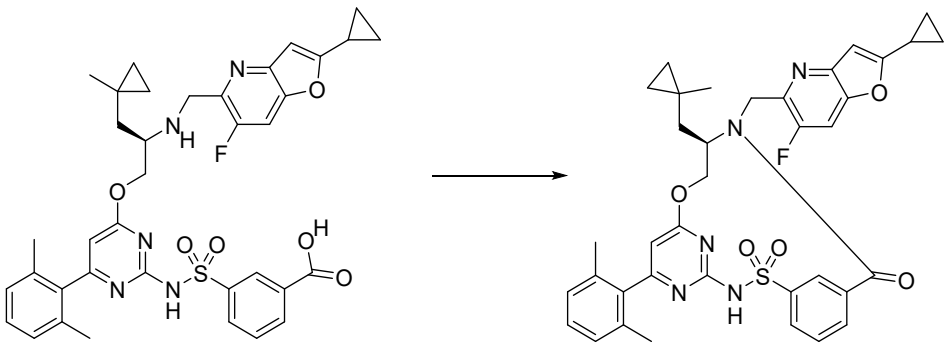
1.18 - 1.07 (m, 4H). ESI-MS *m/z* calc. 205.05391, encontrada 206.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.96 minutos; método de LC K.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.09140 mmol) con 2 -ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (21 mg, 0.1023 mmol) en DCM (0.5 ml) y se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (40 µl, 0.2296 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (97 mg, 0.4577 mmol). Después de 1.5 horas a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.4 mg, 73 %). ESI-MS *m/z* calc. 699.2527, encontrada 700.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.59 minutos; método de LC B.

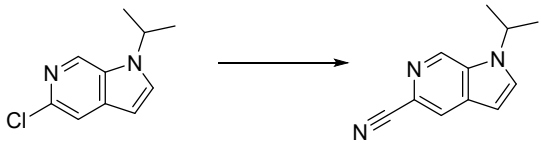
Etapa 6: (11*R*)-12-[(2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-197)



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.4 mg, 0.06710 mmol) con CDMT (14 mg, 0.07974 mmol) en DMF (3.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento y se añadió *N*-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(2-ciclopropil-6-fluoro-furo[3,2-b]piridin-5-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (29.2 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 681.2421, encontrada 682.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 3.81 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.45 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 1.09 - 0.96 (m, 4H), 0.55 (s, 3H), 0.41 (dt, *J* = 10.1, 5.3 Hz, 1H), 0.30 - 0.23 (m, 1H), 0.18 - 0.11 (m, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H). -NH de sulfonamida no visible

Ejemplo 91: Preparación del Compuesto III-25

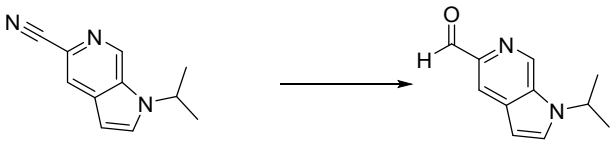
Etapa 1: 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo



Se disolvió 5-cloro-1-isopropil-pirrolo[2,3-c]piridina (195 mg, 1.002 mmol) en DMF (2 ml), y se purgó el vial de reacción con nitrógeno. Dicianozinc (70 mg, 0.5960 mmol), zinc (6 mg, 0.09173 mmol) (polvo) y $Pd(dppf)Cl_2$ (29 mg, 0.03963 mmol). El vial se purgó con nitrógeno, se le colocó una tapa sin perforar, y se calentó a 130 °C durante 1 hora y después a 160 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se repartió entre 30 ml de agua y 30 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con 2x20 ml de acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con 20 ml de cada uno de agua y salmuera y después se secaron en sulfato de sodio. El material crudo resultante se purificó por

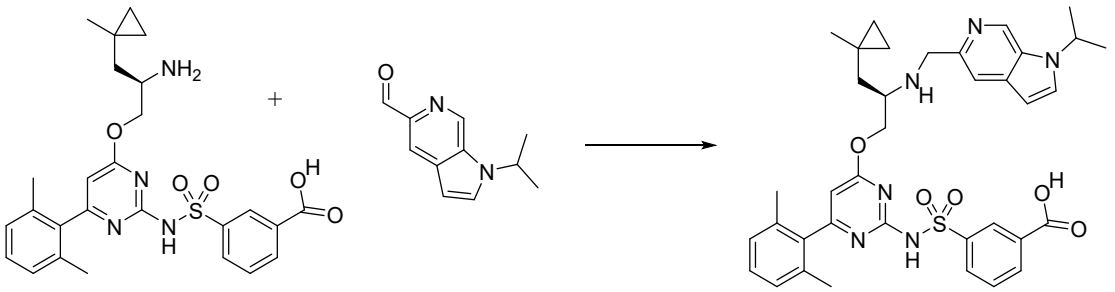
cromatografía sobre gel de sílice mediante elución con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos para dar 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo (138 mg, 74 %) ESI-MS *m/z* calc. 185.09529, encontrada 186.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.47 minutos como aceite incoloro. Método de LC B.

Etapa 2: 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído



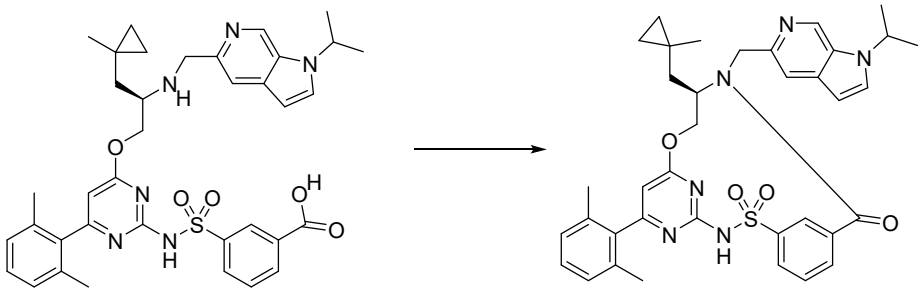
Se disolvió 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbonitrilo (138 mg, 0.7450 mmol) en THF anhidro (5 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno. La reacción se enfrió hasta -78 °C en un baño de enfriamiento seco/acetona, y se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (1.1 ml de 1 M, 1.100 mmol) como una solución en DCM. Se continuó la agitación con la reacción en el baño de enfriamiento durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con 20 ml de una solución acuosa saturada de sales de Rochelle y se diluyó con DCM. La mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó a esta temperatura durante 16 h. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 2x con DCM. Los compuestos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice mediante el uso de un gradiente de 0-60 % de acetato de etilo en hexanos para proporcionar 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (54.4 mg, 39 %). ESI-MS *m/z* calc. 188.09496, encontrada 189.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.34 minutos. Método de LC B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 10.19 (s, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 7.49 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.72 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 4.87 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H).

Etapa 3: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.05484 mmol) con 1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-carbaldehído (12 mg, 0.06375 mmol) en DCM (0.3 ml) y se añadió ácido acético (5 µl, 0.08792 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (25 µl, 0.1435 mmol) seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol). Después de 1.5 horas a 0 °C la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M y después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24.5 mg, 62 %). ESI-MS *m/z* calc. 682.29376, encontrada 683.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos; método de LC B.

Etapa 4: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto III-25)

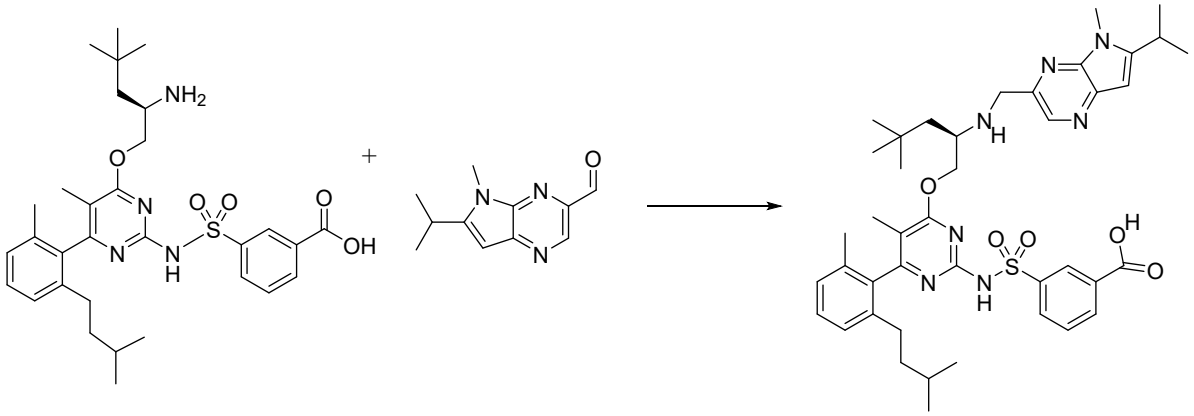


Se combinó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24.5 mg, 0.03406 mmol) con CDMT (7.5 mg, 0.04272 mmol) en DMF (3.5 ml). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento y se añadió *N*-metilmorfolina (30 µl, 0.2729 mmol). Después de 20 minutos la mezcla de reacción se retiró del baño de enfriamiento, se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(1-isopropilpirrolo[2,3-c]piridin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de

clorhidrato) (12.2 mg, 50 %). ESI-MS *m/z* calc. 664.2832, encontrada 665.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.36 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 8.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.89 (m, 2H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.85 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.64 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 5.02 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.91 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 2H), 4.47 (td, *J* = 7.8, 4.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.68 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 0.44 (s, 3H), 0.37 - 0.31 (m, 1H), 0.24 - 0.18 (m, 1H), 0.15 - 0.08 (m, 2H). (NH de sulfonamida y HCl presunto no visible)

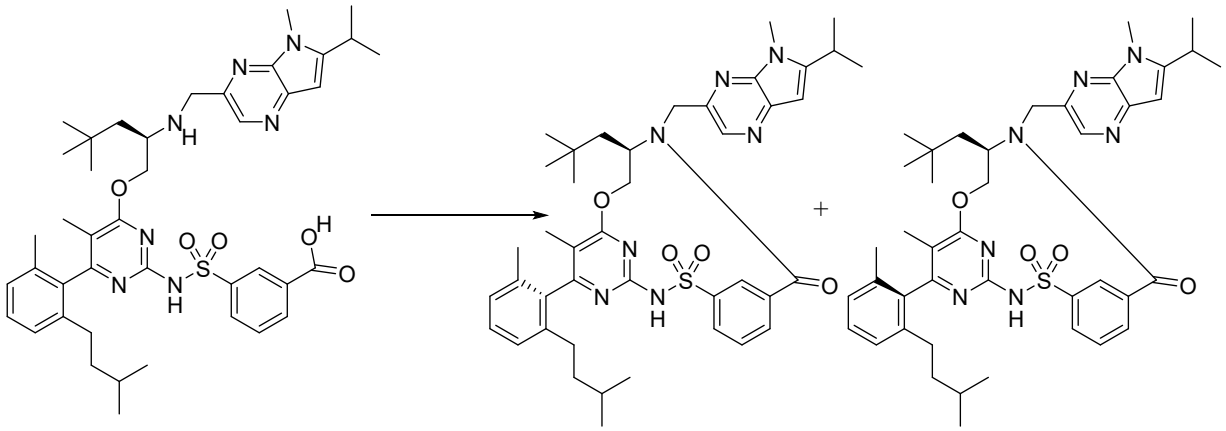
Ejemplo 92: Preparación del Compuesto I-202 y el Compuesto I-203

Etapa 1: ácido 3-[[4-(2-isopentil-6-metil-fenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-(2-isopentil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (80 mg, 0.1373 mmol), 6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (28.1 mg, 0.1383 mmol), DCM anhidro (0.77 ml), y ácido acético (15.7 µl, 0.2761 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (71.8 µl, 0.4122 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (146.5 mg, 0.6912 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2-isopentil-6-metil-fenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.0 mg, 44 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 769.39856, encontrada 770.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.73 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (5*P*,11*R*)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(3-metilbutil)fenil]-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona, compuesto I-202, y (5*M*,11*R*)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(3-metilbutil)fenil]-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona, Compuesto I-203

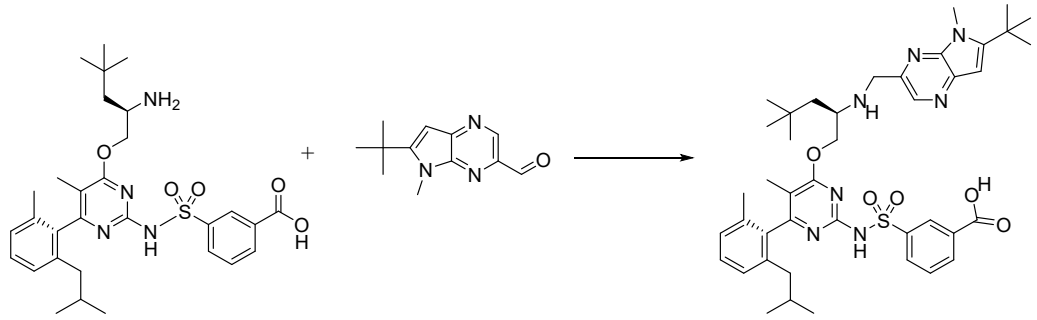


Se combinó ácido 3-[[4-(2-isopentil-6-metil-fenil)-6-[(2*R*)-2-[(6-isopropil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.0 mg, 0.06076 mmol) con CDMT (32.2 mg, 0.1834 mmol) en DMF (6.1 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (40.1 µl, 0.3647 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar 28 mg de un sólido blanco que se sometió a SFC quiral (ChiralPak AS (21.2 x 250 mm, columna de 5 µm; 40 °C, modo isocrático, MeOH al 35 % + NH_3 20 mM, 70 ml/min, concentración 28 mg/ml (metanol), volumen de inyección 500 µl, presión 185 bar, longitud de onda 210 nm). Para cada isómero separado, el solvente se evaporó. El sólido resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar como

sólidos: pico 1 de SFC (5*P*,11*R*)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(3-metilbutil)fenil]-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (5.9 mg, 24 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.20 (m, 2H), 1.84 - 1.76 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.0, 1.6 Hz, 1H), 1.52 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.21 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.65 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 751.388, encontrada 752.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos; y pico 2 de SFC (5*M*,11*R*)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(3-metilbutil)fenil]-12-{[5-metil-6-(propan-2-il)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil}-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (5.7 mg, 24 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.23 - 4.13 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.24 - 2.12 (m, 1H), 2.01 (s, 3H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.29 - 1.17 (m, 3H), 0.69 (s, 9H), 0.65 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 751.388, encontrada 752.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos. Método de LC A.

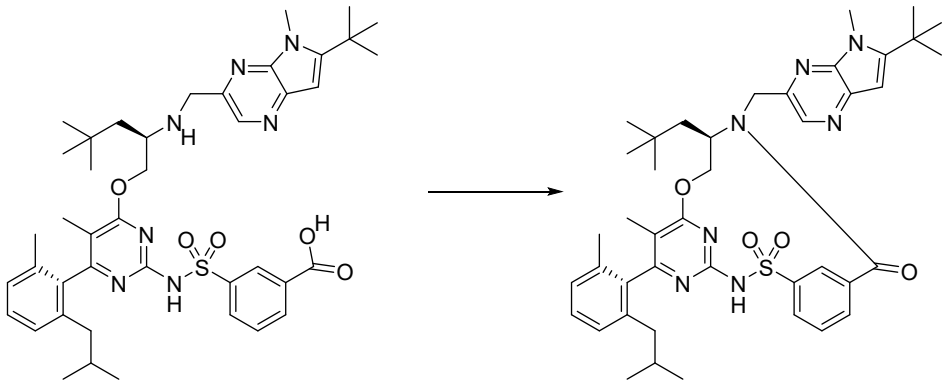
Ejemplo 93: Preparación del Compuesto I-206

Etapa 1: ácido 3-{[(1*P*)-4-{[(2*R*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]-4,4-dimetilpentil]oxi}-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-{[(1*P*)-4-{[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetilpentil]oxi}-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (66 mg, 0.1091 mmol), 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído (24.0 mg, 0.1105 mmol), DCM anhidro (0.6 ml), y ácido acético (12.5 µl, 0.2198 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (57.1 µl, 0.3278 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (120.0 mg, 0.5662 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 5 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-{[(1*P*)-4-{[(2*R*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]-4,4-dimetilpentil]oxi}-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil] pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (50.0 mg, 55 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 769.39856, encontrada 770.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos; método de LC A.

Etapa 2: (5*P*,11*R*)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto I-206)

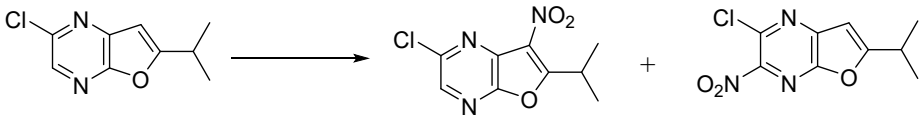


Se combinó ácido 3-{[(1*P*)-4-{[(2*R*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]-4,4-dimetilpentil]oxi}-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil] pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.06014 mmol) con CDMT (38.1 mg, 0.2170 mmol) en DMF (4.3 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (40.0 µl, 0.3638 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 20 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 50 ml de HCl 1 M y 50 ml de acetato de

etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 50 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x50 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (5*P*,11*R*)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-9 -oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (14.1 mg, 61 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.13 - 4.05 (m, 4H), 2.29 - 2.11 (m, 2H), 1.84 - 1.74 (m, 5H), 1.71 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.2, 1.5 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 751.388, encontrada 752.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 94: Preparación del Compuesto I-210

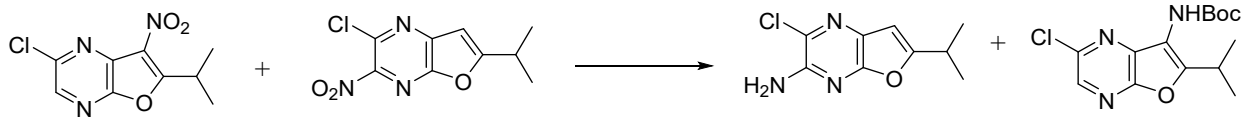
Etapa 1: 2-cloro-6-isopropil-7-nitro-furo[2,3-b]pirazina y 2-cloro-6-isopropil-3-nitro-furo[2,3-b]pirazina



Al anhídrido acético agitado (10.820 g, 10 ml, 105.99 mmol) en un baño de enfriamiento se añadió gota a gota ácido nítrico (2.9187 g, 2.3 ml al 90 % p/p, 41.687 mmol) y después la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El nitrato preparado previamente se añadió gota a gota a una mezcla agitada de anhídrido acético (25 ml) y 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (2.1 g, 10.680 mmol) a 0 ºC. La reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. La mezcla se agitó a ta durante 0.5 h. Después de 2 horas, se añadieron gota a gota 2 ml de HNO_3 al 90 % a temperatura ambiente a la mezcla de reacción. La reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente y después se diluyó con agua helada (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2x50 ml), se secó en sulfato de sodio, y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-30 % de acetato de etilo en hexano) para dar dos fracciones después de la evaporación: fracción 1: 2-cloro-6-isopropil-3-nitro-furo[2,3-b]pirazina (0.9 g,

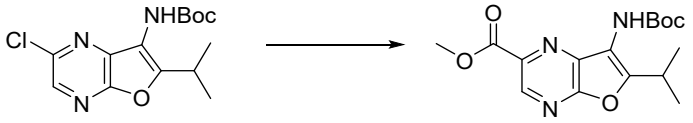
17 %), ESI-MS m/z calc. 241.0254, encontrada 242.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.35 minutos; y fracción 2: mezcla 1/1 del compuesto anterior y 2-cloro-6-isopropil-7-nitro-furo[2,3-b]pirazina (0.45 g, 16 %). ESI-MS *m/z* calc. 241.0254, encontrada 242.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.72 minutos. Método de LC D.

Etapa 2: 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-3-amina y *N*-(2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo



A una solución de una mezcla 1:1 de 2-cloro-6-isopropil-3-nitro-furo[2,3-b]pirazina (225 mg, 0.7449 mmol) y 2-cloro-6-isopropil-7-nitro-furo[2,3-b]pirazina (225 mg, 0.7449 mmol) (total 0.45 g) en THF (8 ml) y *t*-BuOH (1 ml) se añadieron Ni activado (90 mg, 1.5334 mmol) y dicarbonato de di-*terc*-butilo (1.3 g, 1.3684 ml, 5.9566 mmol), y la mezcla se agitó durante 4 horas bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm) a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de zeolita y se evaporó hasta sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (acetato de etilo 0-30 % en hexano) para dar 2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-3-amina (96 mg, 58 %) ESI-MS m/z calc. 211.0512, encontrada 212.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.33 minutos, ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 6.38 (s, 1H), 4.91 (s, 2H), 3.05 (td, J = 13.7, 6.8 Hz, 1H), 1.33 (d, J = 6.9 Hz, 6H) como un sólido incoloro; y *N*-(2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (203 mg, 70 %), ESI-MS m/z calc. 311.1037, encontrada 312.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.48 minutos, ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 6.04 (s, 1H), 3.42 – 3.32 (m, 1H), 1.54 – 1.48 (m, 9H), 1.40 (d, J = 6.9 Hz, 6H) como un sólido amarillo claro. Método de LC D.

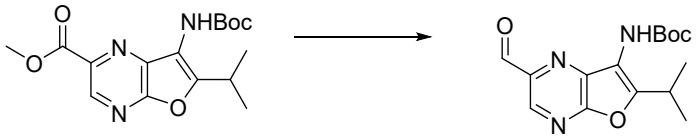
Etapa 3: 7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



Se cargó una mezcla de *N*-(2-cloro-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (0.2 g, 0.5132 mmol), $Pd(dppf)_2DCM$ (55 mg, 0.0673 mmol) y TEA (290.40 mg, 0.4 ml, 2.8698 mmol) en MeOH (15 ml) en una bomba de acero equipada con agitador mecánico y la reacción se purgó tres veces con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 70 °C bajo 120 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar

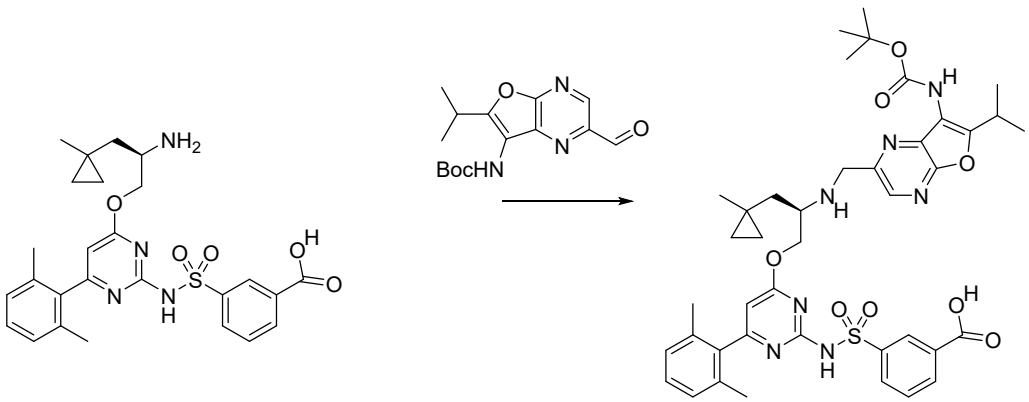
hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar 7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (130 mg, 68 %) como un sólido de color amarillo verdoso. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 6.42 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.40 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 335.14813, encontrada 336.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.95 minutos; método de LC D.

Etapa 4: *N*-(2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo



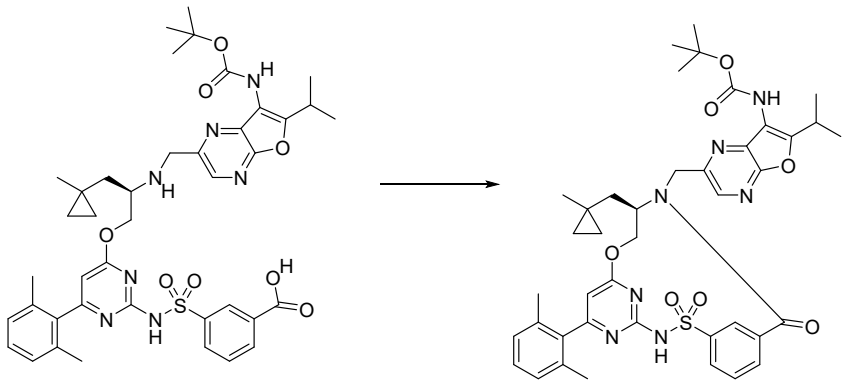
A una solución agitada de 7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (140 mg, 0.3757 mmol) en DCM anhidro (4 ml) se añadió DIBAL en DCM (0.8 ml de 1 M, 0,8000 mmol) a -78 ºC. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a -78 ºC. Se añadieron otros 0.7 ml de solución DIBAL y la reacción se dejó calentar lentamente hasta -40 ºC durante 2 horas, después se permitió que la reacción se calentara lentamente hasta -20 ºC durante 2 horas. La reacción se enfrió hasta -70 ºC y se inactivó con 0.2 ml de MeOH y 0.2 ml de agua. La reacción se calentó hasta 0 ºC y se filtró a través de zeolita. El filtrado se evaporó y se combinó con otra reacción del crudo para la purificación por cromatografía en gel de sílice (0-15 % de acetato de etilo en hexano) para dar *N*-(2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (130 mg) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 3.55 – 3.35 (m, 1H), 1.81 – 1.31 (m, 15H). ESI-MS *m/z* calc. 305.13754, encontrada 306.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos; método de LC H.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se cargó un vial de 4 ml bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (106 mg, 0.1938 mmol), *N*-(2-formil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il)carbamato de *terc*-butilo (59.2 mg, 0.1939 mmol), DCM anhidro (0.89 ml), y ácido acético (22.1 µl, 0.3886 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (101.4 µl, 0.5821 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (207.3 mg, 0.9781 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) seguida de extracción con acetato de etilo, secado sobre $MgSO_4$, filtración, y concentración a presión reducida proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (104.7 mg, 59 %) como un sólido de color blanco. ESI-MS *m/z* calc. 799.3363, encontrada 800.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos. Método de LC A.

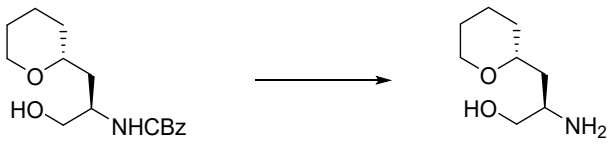
Etapa 6: *N*-[2-[[(11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2,13-trioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-12-il]metil]-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il]carbamato de *terc*-butilo (Compuesto I-210)



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[7-(*terc*-butoxicarbonilamino)-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (104.7 mg, 0.1152 mmol) con CDMT (31.8 mg, 0.1811 mmol) en DMF (8.6 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (38.0 µl, 0.3456 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó mediante HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones deseadas se recogieron, se extrajeron con acetato de etilo, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron para dar *N*-[2-[[(11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2,13-trioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-12-il]metil]-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il]carbamato de *terc*-butilo (53.1 mg, 55 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.61 - 5.52 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.53 - 4.36 (m, 3H), 3.40 - 3.33 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.68 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 0.50 (s, 3H), 0.45 - 0.35 (m, 1H), 0.29 - 0.20 (m, 1H), 0.20 - 0.11 (m, 1H), 0.11 - 0.03 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 781.32574, encontrada 782.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 95: Preparación del Compuesto I-220

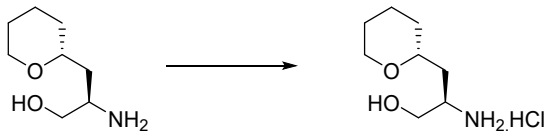
Etapa 1: (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol



Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de *N*-[(1R)-1-(hidroximetil)-2-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]etil]carbamato de bencilo (2.99 g, 10.182 mmol) en metanol (60 ml). Después se añadió hidróxido de paladio sobre carbono (1.1 g, 20 % p/p, 1.5666 mmol) y se mantuvo el burbujeo de nitrógeno durante 10 minutos adicionales. Después se burbujeó hidrógeno en la

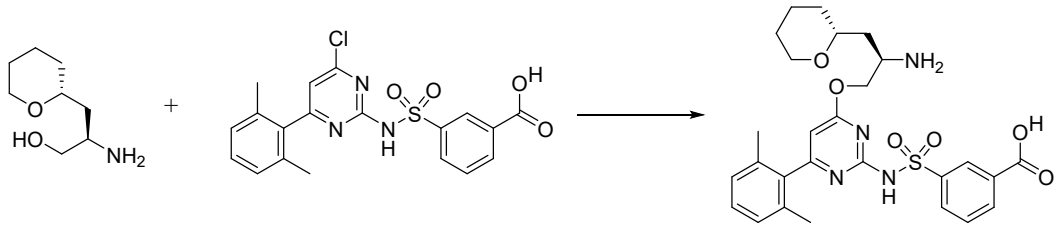
mezcla durante 10 minutos y la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Después la reacción se filtró en una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 15 ml), después se concentró a presión reducida para producir (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (1.61 g, 94 %) crudo como un aceite incoloro que se usó directamente en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.58 (br. s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.53 - 2.98 (m, 4H, solapado con agua), 2.89 - 2.71 (m, 1H), 1.82 - 1.67 (m, 1H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.48 - 1.25 (m, 5H), 1.17 - 1.03 (m, 1H). (2H perdidos, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 160.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.42 minutos; método de LC I.

Etapa 2: (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol



Una solución agitada de (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (1.66 g, 9.9042 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se enfrió hasta 0 °C y después se mezcló con una solución de cloruro de hidrógeno (5 ml de 4 M, 20.000 mmol) gota a gota. Después se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró a presión reducida y después se coevaporó con éter metil-*terc*-butílico (3 x 15 ml). Después el residuo se repartió entre agua (50 ml) y éter metil-*terc*-butílico (30 ml) y las capas se separaron. La capa acuosa se evaporó después a presión reducida y se coevaporó con acetonitrilo (4 x 10 ml) y después se liofilizó para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (2.01 g, 98 %) como un aceite amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.86 (br. s, 3H), 5.28 (br. s, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (dd, *J* = 11.2, 6.1 Hz, 1H), 3.41 - 3.26 (m, 2H, solapado con agua), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.51 (m, 3H), 1.50 - 1.35 (m, 3H), 1.21 - 1.07 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 159.12593, encontrada 160.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.71 minutos; método de LC J.

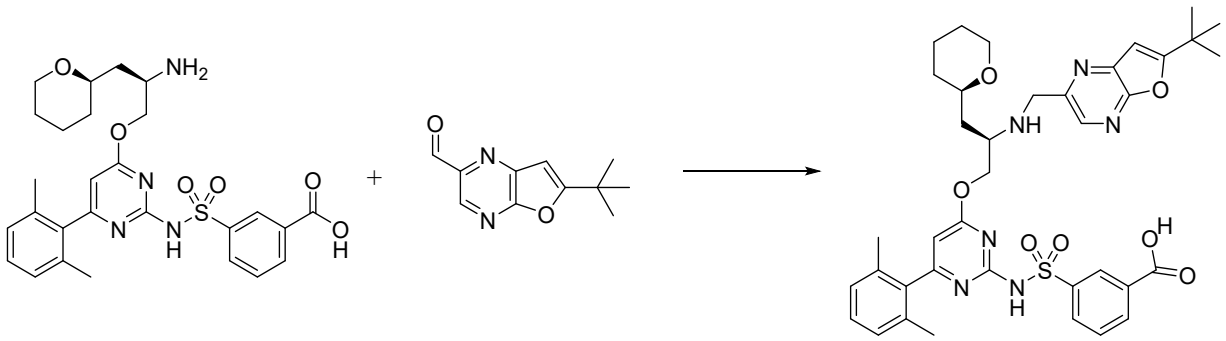
Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se añadió una solución de (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (256 mg, 1.2428 mmol) en DMF anhidro (1.5 ml) a una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (460 mg, 1.1008 mmol) en 2-metiltetrahidrofurano (13 ml). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se enfrió hasta 10-15 °C y se añadió *terc*-butóxido de sodio (265 mg, 2.7574 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 30 minutos después de lo cual se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (265 mg, 2.7574 mmol). La reacción se agitó a 10-15 °C durante 45 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (265 mg, 2.7574 mmol) y la reacción se agitó a 10-15 °C durante 45 minutos. Se añadió *terc*-butóxido de sodio suplementario (265 mg, 2.7574 mmol) y la reacción se agitó a 10-15 °C durante 1 hora. Después la reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico 1 N (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con 2-metiltetrahidrofurano (5 x 15 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar una espuma beige que se agitó durante la noche con acetato de etilo (100 ml). El solvente se eliminó a presión reducida y la espuma blanca se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (columna: 50 g HP Gold C_{18}; gradiente: 5 a 100 % de metanol en agua que contiene 0.1 % v/v de ácido clorhídrico; 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron a presión reducida y el agua restante se coevaporó con metanol (5 x 20 ml), después con acetonitrilo (4 x 10 ml) y se liofilizó para producir el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (367 mg, 57 %) como un polvo esponjoso blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.29 (br. s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.22 - 7.95 (m, 5H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.30 (br. s, 1H), 4.33 (dd, *J* = 12.0, 2.9 Hz, 1H), 4.21 (dd, *J* = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.59 - 3.30 (m, 2H, solapado con agua), 2.01 (br. s, 6H), 1.82 - 1.69 (m, 3H), 1.60 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.53 - 1.39 (m, 3H), 1.28 - 1.13 (m, 1H). (1H

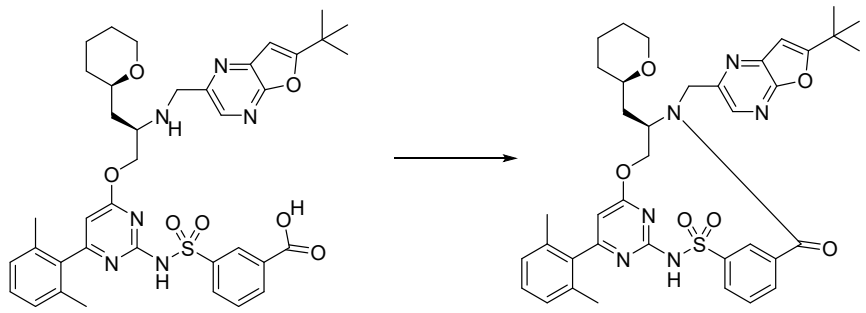
perdido, H lábil). ESI-MS *m/z* calc. 540.2043, encontrada 541.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos; método de LC J.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-[(2R)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (42 mg, 0.07278 mmol) con 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazina-2-carbaldehído (16.5 mg, 0.08079 mmol) en DCM (0.4 ml). Se añadió ácido acético (7 µl, 0.1231 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol) y después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (80 mg, 0.3775 mmol). Se continuó la agitación a 0 ºC durante 3 horas. Después la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M, se diluyó con metanol y DMSO, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-t*erc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (31 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* calc. 728.2992, encontrada 729.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.63 minutos; método de LC B.

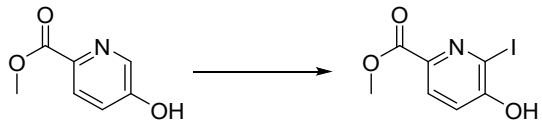
Etapa 5: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-[[(2R)-tetrahidropiran-2-il]metil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-220)



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (31 mg, 0.04051 mmol) con CDMT (9 mg, 0.05126 mmol) y se disolvió en DMF (3.5 ml). Se añadió DIPEA (50 µL, 0.2871 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 48 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró después mediante evaporación giratoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol 1:1, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-[[(2*R*)-tetrahidropiran-2-il]metil]-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (20.5 mg, 70 %) ESI-MS *m/z* calc. 710.28864, encontrada 711.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.8, 3.6 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.19 (m, 3H), 3.88 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (td, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 1H), 2.02 (d, *J* = 2.5 Hz, 6H), 1.96 (dd, *J* = 15.5, 7.8 Hz, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 2H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.33 (dt, *J* = 12.4, 4.2 Hz, 1H), 1.27 - 1.20 (m, 1H), 1.08 (qd, *J* = 12.9, 3.9 Hz, 1H).

Ejemplo 96: Preparación del Compuesto I-225

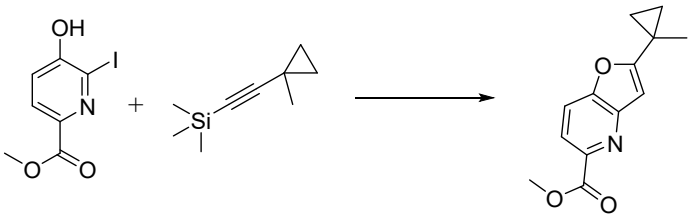
Etapa 1: 5-hidroxi-6-yodo-piridin-2-carboxilato de metilo



A un matraz (500 ml) se añadieron 5-hidroxipiridin-2-carboxilato de metilo (5 g, 32.651 mmol), carbonato de sodio (7.1 g, 66.989 mmol), y agua (180 ml). A la mezcla en agitación se añadió yodo (8.6 g, 33.884 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después, el pH de la solución se ajustó a ~4 con solución acuosa de HCl (1 N) y se diluyó con EtOAc (500 ml). La solución resultante se agitó durante 5 min. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ saturada (300 ml) y salmuera (200 ml), respectivamente. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (0-20 % de acetato de etilo en DCM) para proporcionar 5-hidroxi-6-yodo-piridin-2-carboxilato de metilo (3.51 g, 35 %) como un sólido de color blanco después de la evaporación. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.01 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* =

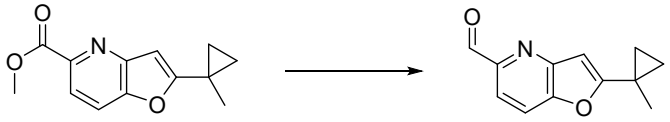
8.3 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 3.97 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 278.93924, encontrada 280.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.45 minutos; método de LC D.

Etapa 2: 2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo



A un vial a presión se añadieron 5-hidroxi-6-yodo-piridin-2-carboxilato de metilo (3.5 g, 11.289 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (620 mg, 0.8833 mmol), CuI (340 mg, 1.7852 mmol), KF (2.1 g, 36.147 mmol) en DMF (35 ml), TEA (10 ml) y trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano (4.8 g, 26.788 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (2x300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo sólido de color naranja se purificó por cromatografía de gel de sílice para dar (2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridina-5-carboxilato de metilo (1.8 g, 62 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$) δ 8.05 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.35 – 1.29 (m, 2H), 0.95 – 0.89 (m, 2H). ^{13}C RMN (126 MHz, cloroformo-*d*) δ 169.87, 166.09, 149.85, 148.85, 143.47, 120.19, 117.00, 101.93, 52.84, 21.19, 16.25, 15.39. ESI-MS *m/z* calc. 231.08954, encontrada 232.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos; método de LC D.

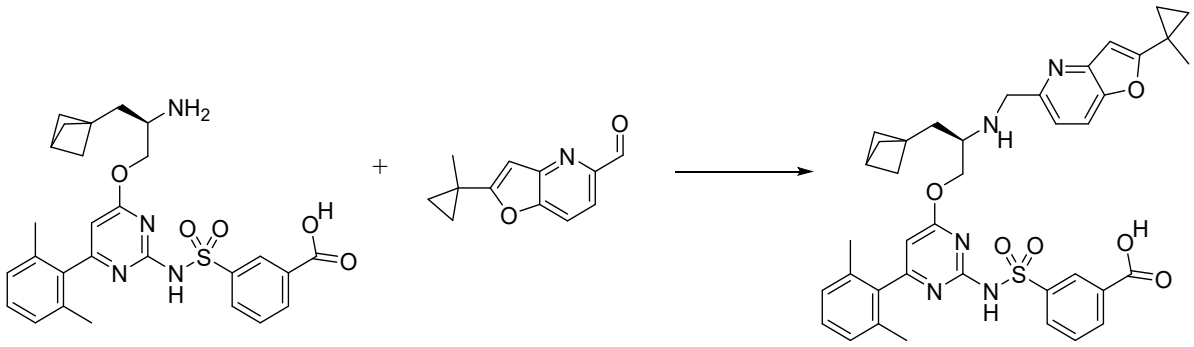
Etapa 3: 2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído



A una solución agitada de 2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1.8 g, 7.0055 mmol) en DCM (60 ml) se añadió DIBAL (12 ml de 1 M, 12.0 mmol) en DCM a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con una mezcla de MeOH (3 ml) y agua (3 ml) a -78 °C y la reacción se dejó calentar hasta ta. Se añadió DCM (100 ml) y se filtró el sólido. La torta se lavó con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, se cargó con DCM, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexanos. Las fracciones del producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y

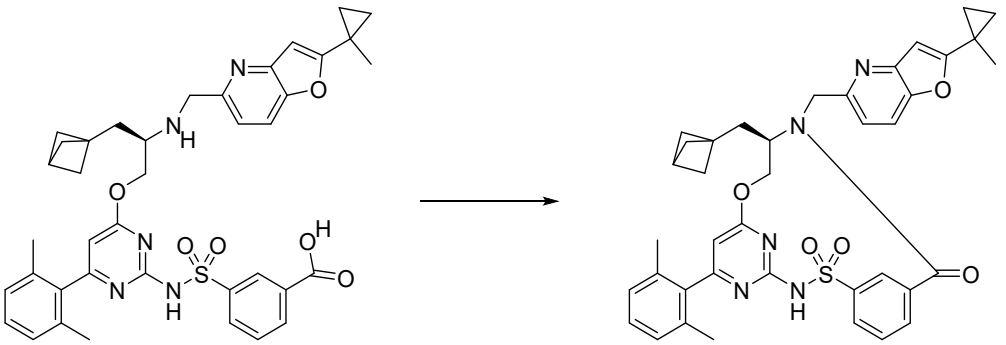
se secó durante la noche para dar 2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (1.05 g, 73 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.11 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.36 – 1.29 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 201.07898, encontrada 202.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos; método de LC H.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (65 mg, 0.1046 mmol) con 2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (23 mg, 0.1143 mmol) en DCM. Se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió DIPEA (50 µL, 0.2871 mmol) y después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.5662 mmol). Se continuó la agitación a 0 ºC durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M, se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.3 mg, 63 %). ESI-MS *m/z* calc. 707.2778, encontrada 708.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.62 minutos; método de LC B.

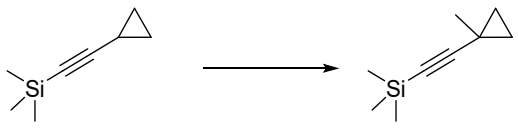
Etapa 5: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-225)



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (49.3 mg, 0.06624 mmol) con CDMT (14 mg, 0.07974 mmol) en DMF. Se añadió *N*-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (28.6 mg, 61 %). ESI-MS *m/z* calc. 689.2672, encontrada 690.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d)* δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.91 (s, 2H), 0.47 (s, 3H), 0.35 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.22 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.11 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H).

Ejemplo 97: Preparación del Compuesto I-227

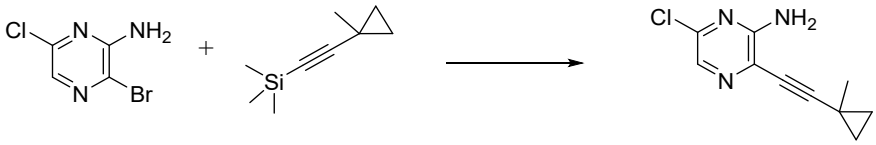
Etapa 1: Trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano



A una solución de 2-ciclopropiletinil(trimetil)silano (8.54 g, 10.047 ml, 61.758 mmol) en Et2O (70 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente *n*-BuLi en hexanos (30 ml de 2.5 M, 75,000 mmol) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante

18 horas, después la reacción se enfrió hasta -15 °C en un baño de enfriamiento seco/acetona. A la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota MeI (9.5760 g, 4.2 ml, 67.466 mmol) durante 10 minutos. La solución resultante se agitó a -10 °C durante 10 minutos, y después a 0 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con éter dietílico (50 ml) y se añadieron agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con éter dietílico (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (eluyente: heptano al 100 %) proporcionó trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano (2.63 g, 19 %) como un líquido de color amarillo claro. GC-MS m/z calc. 152.1021, encontrada 152.00 (M), tiempo de retención 5.041 minutos. Método GC-MS: Columna HP 5 ms Ultra Inerte 30 mx 250 µm x 0.25 µm, modo de control: flujo: 3.3 ml/min, modo de relación dividida: 33:1, flujo dividido: 165 ml/min, gas portador: He. Temperatura del inyector 250 °C, temperatura FID 300 °C, línea de transferencia MSD 250 °C, retardo de solvente: 3 min. Temperatura del horno: isoterma a 40 °C durante 1 min, después calentamiento lineal a 10 °C/min hasta 100 °C, después 20 °C/min hasta 220 °C después isoterma 220 °C durante 4 min. Tiempo de corrida 17 min.

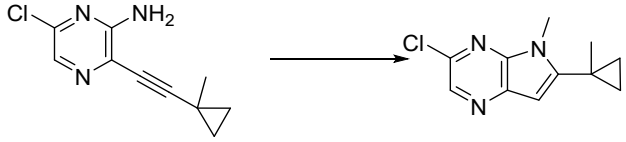
Etapa 2: 6-cloro-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-amina



A un tubo sellado equipado con una barra agitadora se añadieron yoduro de cobre(I) (221 mg, 1.1604 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (330 mg, 0.4702 mmol), trifenilfosfina (234 mg, 0.8922 mmol), fluoruro de cesio (4.6 g, 30.282 mmol), 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (3.15 g, 15.112 mmol), poli(etilenglicol) 200 MW (3.0 ml), trietilamina (25 ml) y agua (1.5 ml). El vial se tapó y la mezcla se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos mientras se agitaba a temperatura ambiente. Después se añadió trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano (2.63 g, 11.621 mmol) y se selló el tubo. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 80 °C durante 17 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y después se diluyó con acetato de etilo (50 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio al 50 % (2 x 50 ml). Las capas acuosas combinadas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se

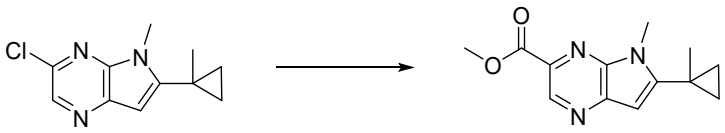
concentraron a presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-30 % de EtOAc en heptano) proporcionó 6-cloro-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-amina (2.23 g, 82 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 207.05632, encontrada 208.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC I.

Etapa 3: 3-cloro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-amina (2.23 g, 9.5682 mmol) en DMF (30 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (3.3 g, 29.409 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 50 min, después se dejó enfriar la reacción hasta temperatura ambiente antes de añadir gota a gota MeI (2.7360 g, 1.2 ml, 19.276 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se añadieron nuevamente *terc*-butóxido de potasio (1.02 g, 1.1308 ml, 9.0899 mmol) y MeI (2.2800 g, 1 ml, 16.063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se diluyó con H_2O (100 ml), acetato de etilo (50 ml) y salmuera (100 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera al 50 % (4 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (30 ml) y carbón activado (se añadieron 1.5 g). La suspensión se agitó durante 10 minutos, después la solución se filtró en una almohadilla de sílice y se lavó con EtOAc (200 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina (1.88 g, 82 %) como un sólido de color marrón. ESI-MS *m/z* calc. 221.07198, encontrada 222.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos; método de LC I.

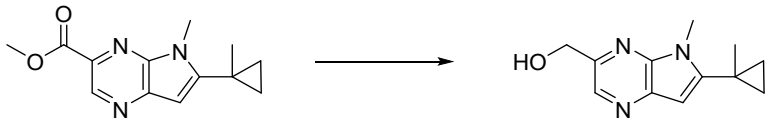
Etapa 4: 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



A una solución de 3-cloro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina (4.56 g, 19.788 mmol) en metanol (40 ml) se añadió trietilamina (5,8080 g, 8 ml, 57.397 mmol). La solución se burbujeó con nitrógeno durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-

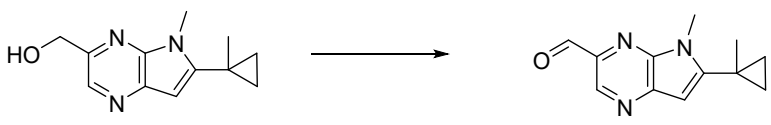
bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio(II), complejo con diclorometano (872 mg, 1.0678 mmol). La suspensión se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y después se agitó a 100 °C bajo 50 psi de monóxido de carbono durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en heptano) proporcionó 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (4.24 g, 85 %) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.95 - 0.89 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 245.11642, encontrada 246.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos; método de LC I.

Etapa 5: [5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metanol



Una solución de gránulos de LAH (2.78 g, 73.246 mmol) en THF (85 ml) a 0 °C se agitó durante 1 hora y después se añadió gota a gota una solución de 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo (4.24 g, 16.889 mmol) en THF (85 ml) durante 20 minutos. La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió lentamente agua (2.5 ml) y una solución acuosa de hidróxido de sodio al 15 % (2.5 ml). La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y se añadió sulfato de sodio anhidro (5 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos y se filtró a través de Celite y después se lavó con EtOAc (2 x 100 ml). El filtrado se concentró al vacío para producir [5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metanol crudo (3.61 g, 58 %) como un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin más purificación. RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 6.45 - 6.37 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.96 - 3.89 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.01 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.84 (m, 2H), (1H perdido, protón lábil). ESI-MS *m/z* calc. 217.1215, encontrada 218.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos; método de LC I.

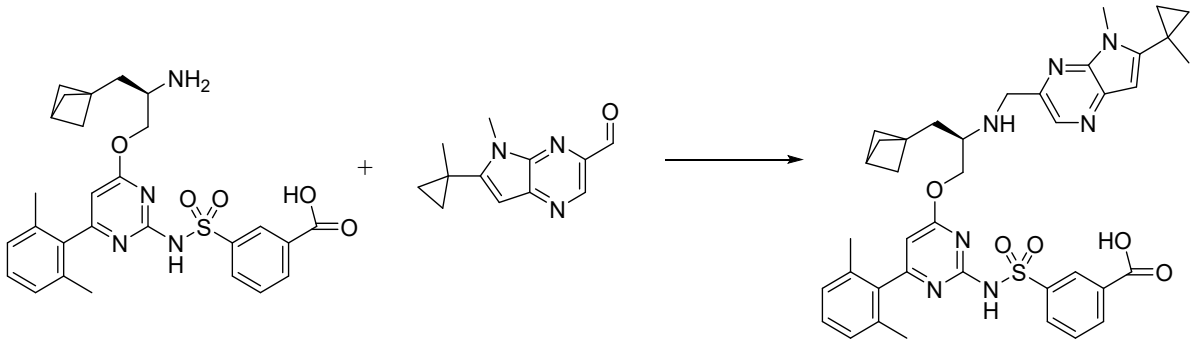
Etapa 6: 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído



A una solución de [5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metanol (3.61 g, 9.8696 mmol) en THF (500 ml) se añadió MnO_2 activado (33.86 g, 389.48 mmol) a temperatura

ambiente. La suspensión se agitó durante 16 horas y después se filtró a través de Celite, se lavó con EtOAc (500 ml), y el filtrado se concentró al vacío. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en heptano) y después por cromatografía de fase inversa (columna: C_{18}Aq. gradiente 0-100 % MeCN en agua). Las fracciones más puras se combinaron y concentraron al vacío para proporcionar 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (797 mg, 37 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 215.1059, encontrada 216.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.6 minutos. Las fracciones mixtas que contenían el producto se combinaron y concentraron al vacío. La purificación por cromatografía de fase inversa (columna: C_{18}Aq. gradiente: 5-40 % de MeCN en agua) proporcionó un segundo lote de 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (220 mg, 10 %) como un sólido de color amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 215.1059, encontrada 216.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.6 minutos. Método de LC J.

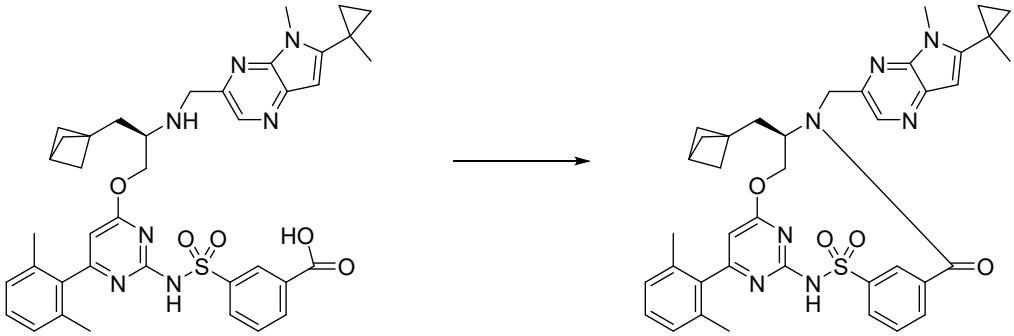
Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.09659 mmol) con 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído (23 mg, 0.1069 mmol) en DCM. Se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió DIPEA (45 µl, 0.2584 mmol) y después de agitar a esta temperatura durante 20 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 102.4 mg, 0.4830 mmol). Se continuó la agitación a 0 ºC durante 2 horas. Después la mezcla de

reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M, se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (52.2 mg, 71 %). ESI-MS *m/z* calc. 721.3046, encontrada 722.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.59 minutos; método de LC B.

Etapa 8: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-227)

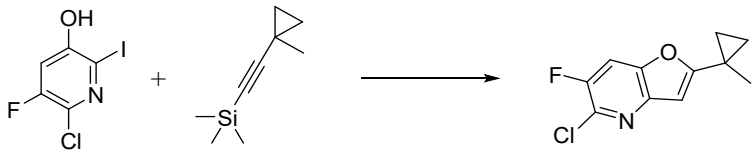


Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-Biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (52.2 mg, 0.06884 mmol) con CDMT (15 mg, 0.08543 mmol) en DMF. Se añadió *N*-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (32.1 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 703.29407, encontrada 704.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.02 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.09 (tt, *J* = 10.4, 3.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.92 (m,

4H), 2.46 (s, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.97 (dd, *J* = 15.5, 10.5 Hz, 1H), 1.83 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 6H), 1.45 (s, 3H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 2H).

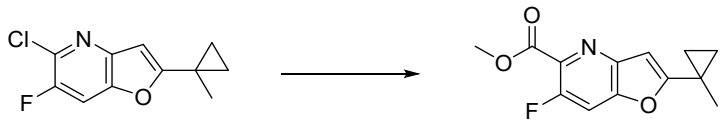
Ejemplo 98: Preparación del Compuesto I-234

Etapa 1: 5-cloro-6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridina



A un vial a presión que contiene 6-cloro-5-fluoro-2-yodo-piridin-3-ol (5.4 g, 18.036 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (500 mg, 0.7124 mmol), CuI (350 mg, 1.8378 mmol), KF (2,1 g, 36.147 mmol) en DMF (60 ml) y TEA (17 ml), se añadió trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano (4 g, 22.323 mmol). La reacción se agitó a 80 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar, se diluyó con acetato de etilo (300 ml) y se lavó con agua (2 x 300 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (100 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 0-30 % en hexanos para dar 5-cloro-6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridina (2.4 g, 53 %) como sólido de color blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 1.50 (s, 3H), 1.28 – 1.24 (m, 2H), 0.93 – 0.87 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 225.03568, encontrada 226.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.68 minutos; método de LC D.

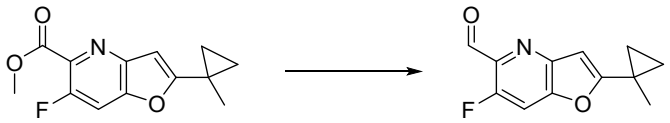
Etapa 2: 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo



Una mezcla de 5-cloro-6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridina (2.4 g, 9.5725 mmol), $Pd(dppf)_2$.DCM (350 mg, 0.4286 mmol) y TEA (5.0820 g, 7 ml, 50.222 mmol) en MeOH (50 ml) en una bomba de acero equipada con agitador mecánico se purgó tres veces con monóxido de carbono. La mezcla de reacción se calentó a 60 °C con 100 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 6 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta ta. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de zeolita, se lavó con acetato de etilo, el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice en acetato de etilo al 10-50 % en hexanos para dar 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1.9 g, 72 %) como un sólido de color naranja. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.65 (s,

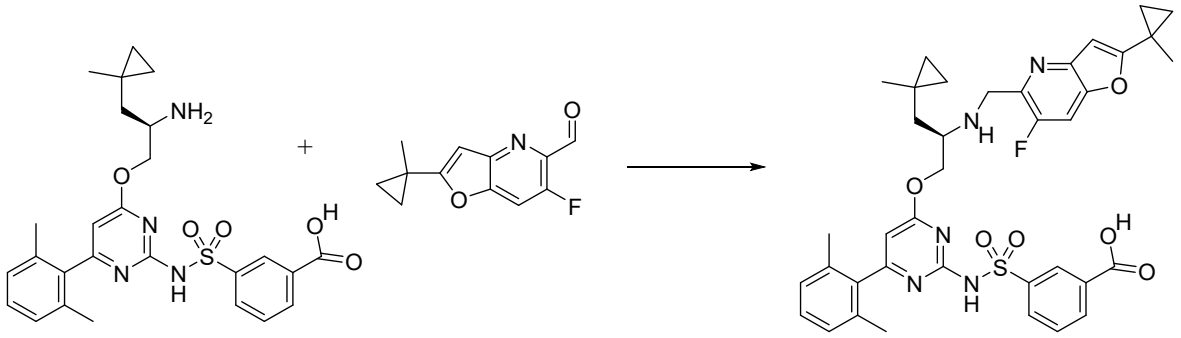
1H), 4.02 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.33 – 1.27 (m, 2H), 0.97 – 0.90 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 249.08012, encontrada 250.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.51 minutos; método de LC D.

Etapa 3: 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído



A una solución agitada de 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carboxilato de metilo (1.9 g, 6.8609 mmol) en DCM (60 ml) se añadió DIBAL (14 ml de 1 M, 14.000 mmol) en DCM a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, se inactivó con una mezcla de MeOH (3 ml) y agua (3 ml) a -78 ºC y la reacción se dejó calentar hasta ta. Se añadió DCM (100 ml) y se filtró el sólido. La torta se lavó con DCM (3 x 50 ml). La capa orgánica del filtrado se separó, se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice, se cargó con DCM, se eluyó con acetato de etilo al 20 % en hexanos. Las fracciones del producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se secaron durante la noche para dar 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (1.193 g, 78 %) como un sólido de color blanquecino. ^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 7.45 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 0.97 – 0.91 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 219.06955, encontrada 220.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.2 minutos; método de LC H.

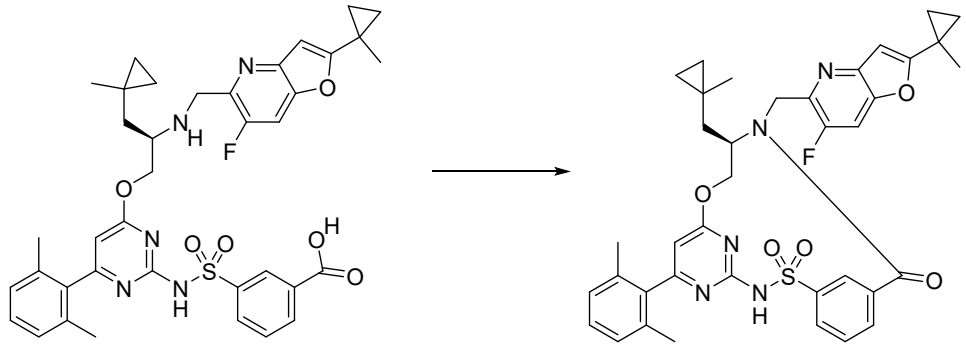
Etapa 4: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1097 mmol) con 6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-carbaldehído (26.5 mg, 0.1209 mmol) en DCM. Se añadió ácido acético (10 µL, 0.1758 mmol) y la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua con hielo. Se añadió DIPEA (50 µl, 0.2871 mmol) y después de agitar a esta

temperatura durante 20 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.5662 mmol). Se continuó la agitación a 0 ºC durante 2 horas. Después la mezcla de reacción se inactivó con 0.2 ml de HCl 3 M, se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40.3 mg, 49 %). ESI-MS *m/z* calc. 713.2683, encontrada 714.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.61 minutos; método de LC B.

Etapa 5: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-234)

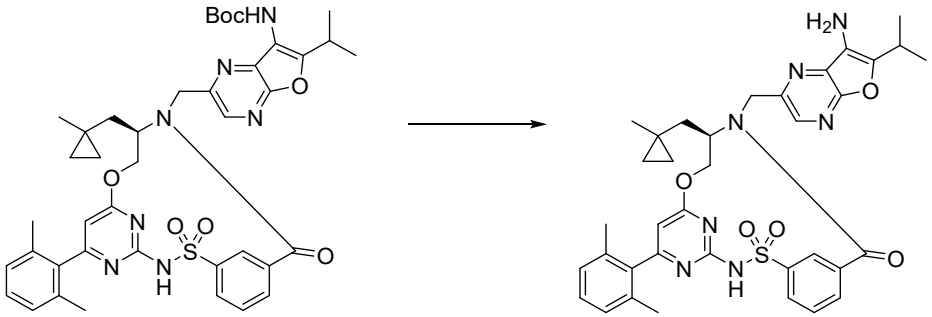


Se combinó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40.3 mg, 0.05371 mmol) con CDMT (11.5 mg, 0.06550 mmol) en DMF. Se añadió *N*-metilmorfolina (40 µL, 0.3638 mmol) con una jeringa y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. Después los compuestos volátiles se eliminaron mediante evaporación rotatoria a presión reducida y el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol, se filtró, y se purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-fluoro-2-(1-metilciclopropil)furo[3,2-b]piridin-5-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (22.2 mg, 57 %). ESI-MS *m/z* calc. 695.25775, encontrada 696.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.12 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.6, 1.0 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* =

7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 4.15 (dd, *J* = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.47 - 1.43 (m, 1H), 1.24 - 1.20 (m, 2H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.55 (s, 3H), 0.45 - 0.37 (m, 1H), 0.30 - 0.24 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).

Ejemplo 99: Preparación del Compuesto I-237

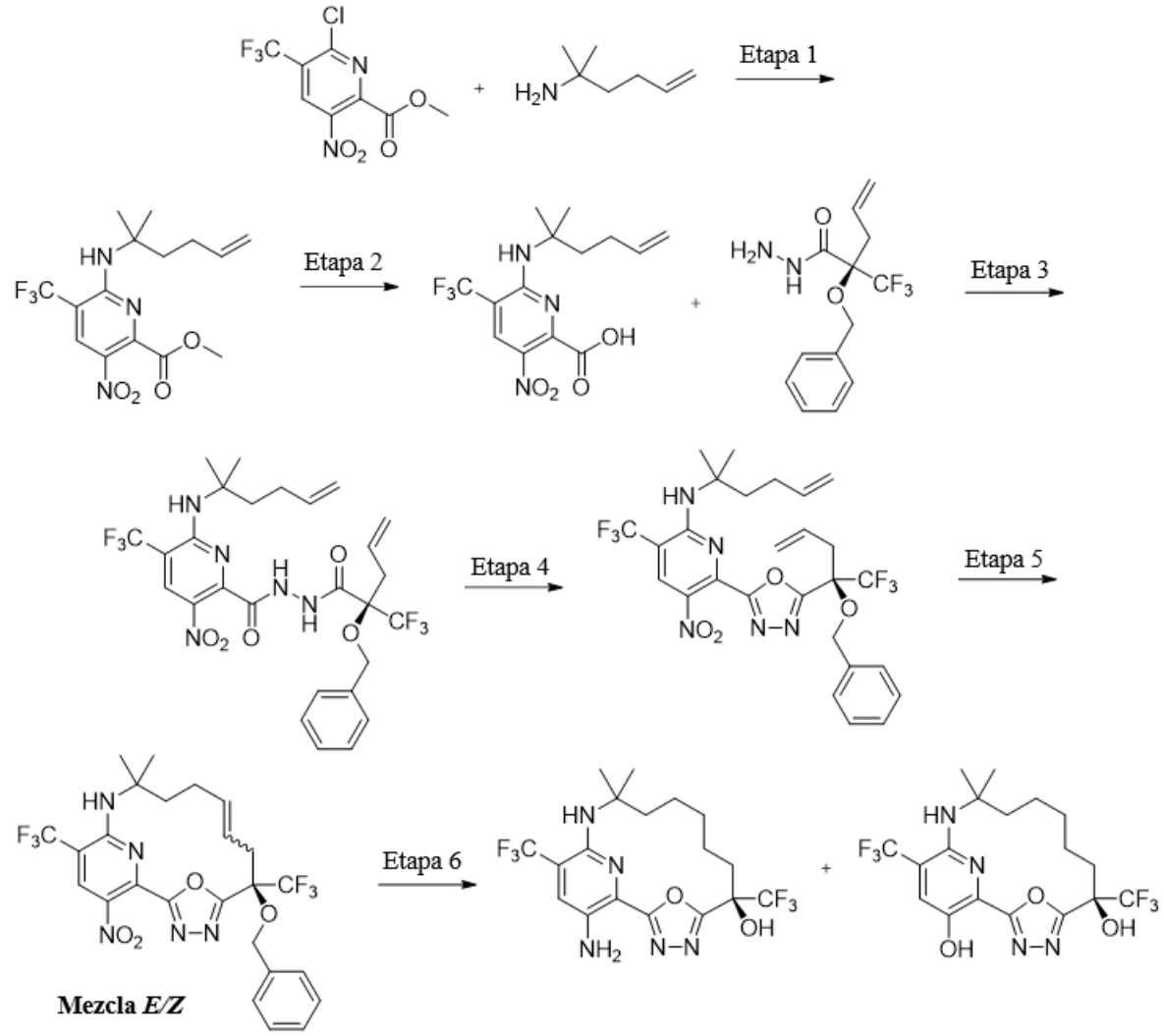
Etapa 1: (11*R*)-12-[(7-amino-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-237)



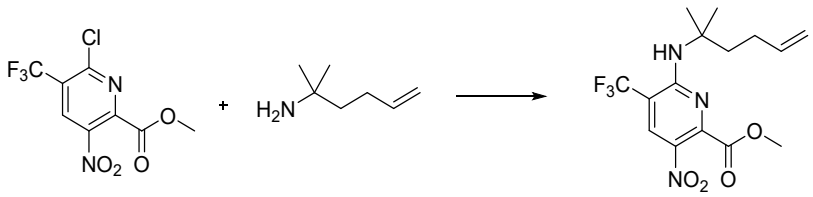
A una solución de *N*-[2-[[(11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2,13-trioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-12-il]metil]-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-7-il]carbamato de *terc*-butilo (11.0 mg, 0.01322 mmol) en diclorometano (0.024 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1) (12.3 µL, 0.1597 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción del crudo se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en DCM y se lavó con $NaHCO_3$ saturado. (3x). La capa orgánica se secó en $MgSO_4$ y se concentró a presión reducida. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-12-[(7-amino-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (1.7 mg, 18 %), ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 4.21 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.07 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.23 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 2H), 1.48 - 1.42 (m, 2H), 1.39 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 3.0 Hz, 3H),

0.56 (s, 3H), 0.43 - 0.36 (m, 1H), 0.32 - 0.25 (m, 1H), 0.19 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 681.2733, encontrada 682.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 100: Preparación de (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol



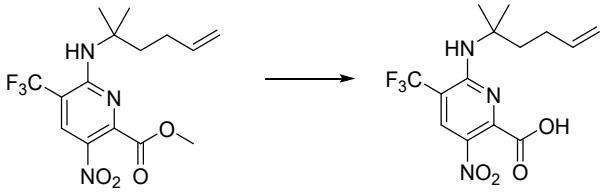
Etapa 1: 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo



Se suspendió 2-metilhex-5-en-2-amina (sal de clorhidrato) (69.4 g, 463.7 mmol) en acetonitrilo (960 ml) y se trató con DIEA (220 ml, 1.263 mol). A la solución de color marrón formada se

añadió 6-cloro-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo (120 g, 421.7 mmol) en una porción. La solución de color naranja se calentó lentamente hasta 65 °C durante 2.5 h (nota: la reacción muestra exotermia al calentar). La solución de color naranja intenso se evaporó a 40 °C y al residuo se añadió MTBE (1 l) y agua (1 l) y las capas se separaron. La fase orgánica de color naranja intenso se lavó con una solución 1:1 de una mezcla de NH_4Cl/agua saturada acuosa (2 X 600 ml), una vez con salmuera (400 ml) y la fase orgánica se secó, filtró y evaporó para dar 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo (152.7 g, 100 %). ESI-MS *m/z* calc. 361.12494, encontrada 362.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.02 minutos (método de LC M).

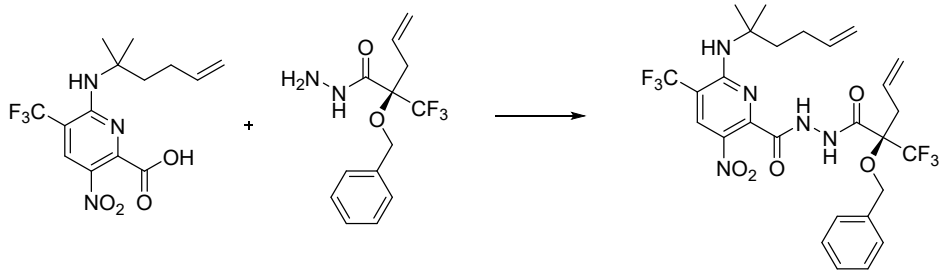
Etapa 2: ácido 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico



Se disolvió 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxilato de metilo (152.4 g, 421.7 mmol) en metanol (750 ml) y se trató con NaOH (750 ml de 2 M, 1.500 mol) bajo agitación (añadido todo de una vez lo que dio una ligera exotermia de 30 °C a 40 °C). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución de color rojo intenso se concentró a presión reducida a 42 °C y la solución de color rojo naranja resultante se trató con tolueno (1 l). La emulsión se agitó en un baño de enfriamiento y se acidificó hasta pH = 1 mediante la adición de HCl (260 ml de 6 M, 1.560 mol) mientras se mantenía la temperatura interna por debajo de 15 °C. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 X 500 ml) y una vez con salmuera (400 ml). La fase orgánica se secó en $MgSO_4$, se filtró, se evaporó y se secó al vacío para dar 137 g de una masa sólida de color naranja intenso. Este material se evaporó del acetonitrilo (~1 L, para eliminar el tolueno residual) y se disolvió en acetonitrilo (600 ml) y se calentó hasta ~60 °C. A la solución al rojo vivo se añadió *N*-ciclohexilciclohexanamina (79 ml, 396.5 mmol) con agitación (se observó exotermia de 60 °C a 70 °C) y se sembró la solución caliente. El material se convirtió en una masa sólida a una temperatura interna de ~ 60 °C, que podía agitarse magnéticamente después de romperse. La suspensión espesa se agitó en el baño de agua caliente durante la noche y después en un baño de enfriamiento durante 3 h. El sólido se recogió por filtración, se lavó con acetonitrilo frío hasta que el filtrado se volvió incoloro y se secó durante el fin de semana para dar ácido 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-

(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (sal de diciclohexilamina) (172 g, 77 %) como un sólido de color amarillo. Esta sal se suspendió en MTBE (1 l) y se trató con ácido cítrico (1.2 l de 1 M, 1.200 mol). La mezcla se agitó y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces más con ácido cítrico 1 M (2 X 400 ml) y 4 veces con $KHSO_4$ 0.5 M (4 X 400 ml). Después la fase orgánica se lavó una vez con salmuera (200 ml), se secó, se filtró y se evaporó para dar ácido 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (113.4 g, 77 %) como un aceite de color amarillo naranja, que cristalizó al reposar. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 14.21 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 6.20 - 6.00 (m, 1H), 5.82 - 5.57 (m, 1H), 5.13 - 4.74 (m, 2H), 1.97 (d, *J* = 2.9 Hz, 4H), 1.45 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 347.10928, encontrada 348.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos (método de LC M).

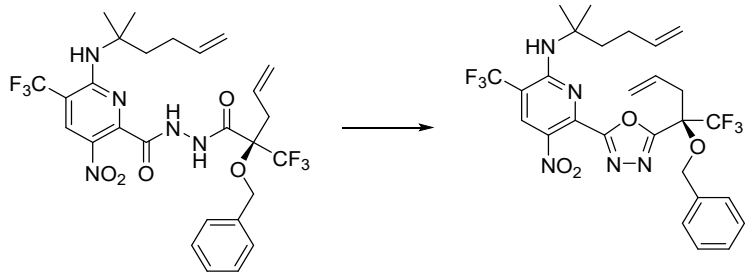
Etapa 3: *N'*-[(2*R*)-2-benciloxi-2-(trifluorometil)pent-4-enoil]-6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carbohidrazida



Se disolvieron ácido 6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carboxílico (100 g, 285.1 mmol) y (2*R*)-2-benciloxi-2-(trifluorometil)pent-4-enohidrazida (86.3 g, 299.4 mmol) en DMF (600 ml) y se enfriaron en un baño de enfriamiento. A una temperatura interna de 3.1 °C, se añadió HATU (114 g, 299.8 mmol) en una porción (no se observó exotermia). Después, se añadió lentamente DIEA (100 ml, 574.1 mmol) durante 0.5 h (exotérmica) mientras se mantenía la temperatura interna entre 3 y 10 °C. Después de la adición, se retiró el baño de enfriamiento y la reacción se agitó durante otras 0.5 h y se permitió que se calentara hasta temperatura ambiente. La solución de color naranja se añadió a una solución agitada de hielo y agua (3 l) y MTBE (1 l). La mezcla se agitó durante 10 minutos y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó dos veces con agua (2 X 1 l), $KHSO_4$ 0.2 M (3 X 1 l) y una vez con salmuera (250 ml). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para dar una masa de color naranja, *N'*-[(2*R*)-2-benciloxi-2-(trifluorometil)pent-4-enoil]-6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carbohidrazida (181 g, rendimiento cuantitativo). ESI-MS *m/z* calc.

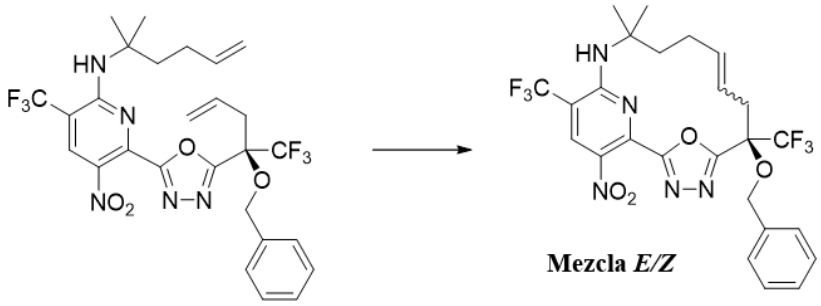
617.2073, encontrada 618.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.25 minutos (método de LC M). Este material se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 4: 6-[5-[(1*R*)-1-benciloxi-1-(trifluorometil)but-3-enil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(1,1-dimetilpent-4-enil)-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina



Se disolvió *N*'-[(2*R*)-2-benciloxi-2-(trifluorometil)pent-4-enoil]-6-(1,1-dimetilpent-4-enilamino)-3-nitro-5-(trifluorometil)piridin-2-carbohidrazida (176.1 g, 285.2 mmol) en acetonitrilo (1.4 l) y se calentó hasta 55 °C. La solución de color amarillo naranja se trató con DIEA (124 ml, 711.9 mmol) seguido de la adición en porciones de cloruro de tosilo (54.4 g, 285.3 mmol) durante 15 min (exotérmica, temperatura interna mantenida entre 55 °C y 60 °C mediante la eliminación de la manta calefactora y adición lenta) y la reacción se agitó a 55 - 60 °C durante 45 min. La solución de reacción se concentró a presión reducida a 40 °C y el residuo se extrajo con MTBE/heptano 1:1 (1.4 l) y agua (1.4 l). La fase orgánica se lavó una vez más con agua (1.5 l), dos veces con $KHSO_4$ 0.2 M (2 X 1 l) y una vez con salmuera (0.5 l). La fase orgánica se secó, se filtró y se evaporó para dar 172 g de un aceite de color naranja que se disolvió en 100 ml de tolueno y 300 ml de heptano. La solución se cargó en una columna de sílice de 3 kg (volumen de columna = 4800 ml, régimen de flujo = 900 ml/min). Se eluyó con hexanos al 100 % durante 1 min, después se programó un gradiente inicial de 0 % a 10 % de acetato de etilo en hexanos durante 106 min (2 volúmenes de columna). El producto comenzó a eluir con ~4 % de acetato de etilo, por lo que se mantuvo isocráticamente un 4.3 % de acetato de etilo hasta que el producto terminó de eluir para dar 6-[5-[(1*R*)-1-benciloxi-1-(trifluorometil)but-3-enil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(1,1-dimetilpent-4-enil)-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (139.1 g, 80 %). ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 7.40 - 7.27 (m, 5H), 6.03 - 5.87 (m, 1H), 5.80 - 5.66 (m, 1H), 5.58 (s, 1H), 5.31 - 5.16 (m, 2H), 5.03 - 4.95 (m, 1H), 4.95 - 4.89 (m, 1H), 4.81 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.28 - 3.13 (m, 2H), 2.08 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.47 (s, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 599.1967, encontrada 600.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.71 minutos (método de LC M).

Etapa 5: (6*R*)-6-benciloxi-12,12-dimetil-17-nitro-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,8,14,16-hexaeno (mezcla E/Z)

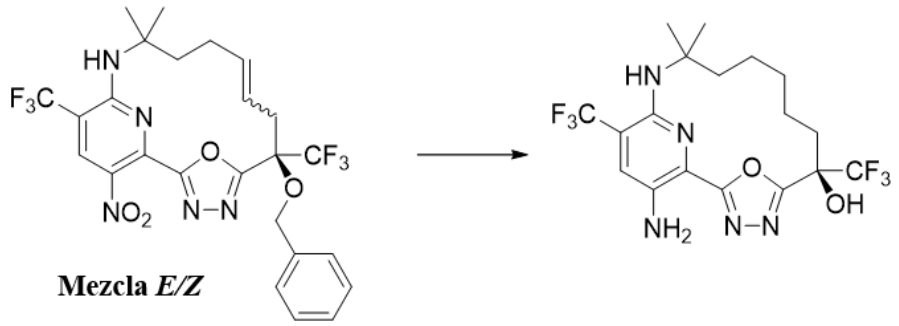


Esta reacción se llevó corrió en tres lotes de 46.3 g en paralelo, cada uno en un matraz de fondo redondo de 3 cuellos y 12 l. El experimento más abajo describe uno de estos lotes.

Unir un tubo de rociado, condensador de reflujo con burbujeador de gas y agitador superior a un recipiente de 12 l colocado en una manta térmica. Disolver 6-[5-[(1*R*)-1-benciloxi-1-(trifluorometil)but-3-enil]-1,3,4-oxadiazol-2-il]-*N*-(1,1-dimetilpent-4-enil)-5-nitro-3-(trifluorometil)piridin-2-amina (46.3 g, 76.22 mmol) en DCE (8.23 l). Rociar el sistema con una fuerte corriente de gas nitrógeno. Ajustar la manta térmica a 50 ° C. Cuando el recipiente alcance los 53 °C, añadir dicloro[1,3-bis(2,4,6-trimetilfenil)-2-imidazolidinilideno][[5-[(dimetilamino)sulfonil]-2-(1-metiletoxi-*O*)fenil]metileno-C]rutenio(II) (catalizador-1B de Zhan, 11.2 g, 15.26 mmol) todo a la vez. Enjuagar el contenedor del catalizador con DCE y añadir el enjuague a la reacción. Una vez terminada la adición del catalizador, aumentar la temperatura de la manta a 73 °C. Una vez que la temperatura interna alcanzó los 72 °C, se continuó la agitación durante 2 h 28 min y después se disminuyó la temperatura de la manta térmica a 45 °C. Después de 2 h 27 min, la temperatura interna alcanzó los 50 °C. Después de 15 min, se añadió ácido 2-sulfanilpiridin-3-carboxílico sólido (12 g, 77.33 mmol) y trietilamina (11 ml, 78.92 mmol). Agitar durante 12 h y después se dejar enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente. Añadir 100 g de SiO_2 y 10 g de carbón activado (malla 20 – 40, granular) a la reacción. Agitar durante 1 h, después filtrar en Celite y evaporar el filtrado para dar la mezcla de producto crudo. Combinar el material de las tres reacciones paralelas para dar 71.2 g de mezcla de producto crudo. Este material se purificó en dos columnas separadas de gel de sílice de 3 kg mediante el uso de un gradiente de 100 % de hexanos a 10 % de acetato de etilo en hexanos durante 110 min seguido de un gradiente de 10 % de acetato de etilo en hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 10 minutos. Después de combinar los dos lotes purificados separados, se obtuvieron (6*R*)-6-benciloxi-12,12-dimetil-17-nitro-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-

1(18),2,4,8,14,16-hexaeno (*mezcla E/Z*) (51.88 g, 40 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.79 (dt, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 5.58 (ddd, *J* = 15.0, 8.8, 5.6 Hz, 1H), 4.83 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.13 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 2.77 (dd, *J* = 14.3, 8.8 Hz, 1H), 2.38 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 1.93 (m, 3H), 1.58 - 1.32 (m, 6H) ppm. ESI-MS *m/z* calc. 571.1654, encontrada 572.1 $(M+1)^+$; tiempos de retención: 3.46 minutos y 3.49 minutos (método de LC M). Producto formado como una mezcla 3:1 de isómeros de doble enlace.

Etapa 6: (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol



(6*R*)-6-benciloxi-12,12-dimetil-17-nitro-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,8,14,16-hexaeno (*mezcla E/Z*) (50.8 g, 88.89 mmol) se disolvió en 250 ml de etanol y se concentró parcialmente mediante evaporación rotatoria con un baño de agua a 28 °C para eliminar los solventes residuales y después se disolvió en más etanol (720 ml) en un matraz de 5 l. Se desgasificó la solución mediante el uso de 5 ciclos de vacío en carcasa con relleno de gas nitrógeno. Se añadió dihidroxipaladio (15.2 g del 10 % p/p, 10.824 mmol) a la solución de sustrato bajo nitrógeno. Se repitió el vacío en carcasa con relleno de hidrógeno durante 6 ciclos para reemplazar la atmósfera de nitrógeno con hidrógeno. Finalmente se mantuvo el recipiente bajo 1 atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo. Se agitó vigorosamente esta mezcla con un agitador magnético durante la noche y después se retiró el globo de hidrógeno. Se filtró la mezcla a través de 70 g de Celite en un embudo de frita mediana. La solución de filtrado de color verde se concentró por evaporación rotatoria con un baño de agua a 28 °C. Se obtuvieron 42.65 g de producto crudo como un sólido de color amarillo de los cuales 41.5 g se purificaron por cromatografía de fase inversa (disueltos en 125 ml de metanol y 2.55 ml de DMF (solución de DMF al 2 %/metanol) y cargados en una columna C_{18} de 3.8 kg (volumen de columna = 3.3 l, régimen de flujo = 375 ml/min). Se programó un gradiente inicial de 40 % a 70 %

de acetonitrilo en agua durante 176 minutos (20 volúmenes de columna), después se llevó el eluyente a 100 % de acetonitrilo durante los siguientes ~ 20 min). Las fracciones mezcladas y puras se aislaron de la columna. Las fracciones puras se concentraron para dar un (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol (28.17 g, 70 %), como un sólido de color amarillo. Este material se combinó con varios lotes más pequeños (80 mg, 340 mg, 360 mg, 1.46 g y 1.63 g) hechos por métodos similares como una solución en acetonitrilo que después se concentró para dar un sólido de color amarillo. Este sólido se disolvió en diclorometano y se añadió heptano, después la solución se concentró al vacío en la oscuridad a 40 °C durante la noche, lo que dio 31.95 g de (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.61 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 5.96 (s, 2H), 4.64 (s, 1H), 2.90 - 2.71 (m, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 1.98 (m, 1H), 1.91 - 1.74 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 1H), 1.56 - 1.38 (m, 5H), 1.36 (s, 3H), 1.31 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 453.15994, encontrada 454.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.03 minutos (método de LC M).

Etapa 7: Caracterización de la forma sólida de (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol cristalino Forma A (pura)

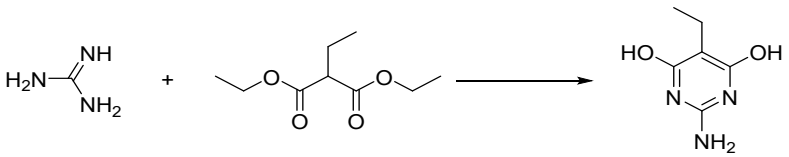
A. Difracción de rayos X de polvo

El difractograma de XRPD para (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol cristalino Forma A (pura) producido por la etapa 6 y recristalizado en EtOH se adquirió mediante el uso del método general de difracción de rayos X en polvo (XRPD). El difractograma de XRPD para (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol cristalino Forma A (pura) se resume más abajo.

Las señales de XRPD para (6*R*)-17-amino-12,12-dimetil-6,15-bis(trifluorometil)-19-oxa-3,4,13,18-tetrazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol cristalino Forma A (pura) incluyen una o más de los siguientes: 7.43 ± 0.2 grados 2-Theta, 8.44 ± 0.2 grados 2-Theta, 14.10 ± 0.2 grados 2-Theta, 14.57 ± 0.2 grados 2-Theta, 14.96 ± 0.2 grados 2-Theta, 16.94 ± 0.2 grados 2-Theta, 19.05 ± 0.2 grados 2-Theta, 19.97 ± 0.2 grados 2-Theta, 22.48 ± 0.2 grados 2-Theta, 25.56 ± 0.2 grados 2-Theta, y 25.75 ± 0.2 grados 2-Theta.

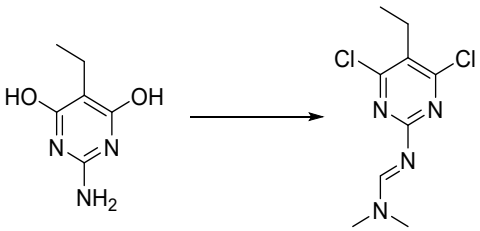
Ejemplo 101: Preparación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 2-Amino-5-etil-pirimidin-4,6-diol



A un matraz de tres cuellos de 2.0 l se añadió etanol (800 ml) y se añadieron trozos sólidos de metal sodio (23 g, 1.000 mol) de forma gradual y cuidadosa bajo flujo de nitrógeno y la mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente. Una vez enfriada de nuevo a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente guanidina (sal de clorhidrato) (36.5 g, 382.1 mmol) y 2-etilpropanodioato de dietilo (56.22 g, 56 ml, 298.7 mmol) y la reacción se agitó con un manto establecido a 80 °C (sonda en la solución) durante 17 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla cruda se concentró a presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol. Se añadió agua (400 ml), la solución resultante se enfrió en un baño de enfriamiento y se acidificó a pH de 1-2 mediante el uso de HCl concentrado. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (2 x 100 ml) seguido de acetona fría (250 ml). El sólido se secó en la campana de humos durante toda la noche y se transfirió a una placa de cristalización a alto vacío durante tres días para proporcionar 2-amino-5-etil-pirimidin-4,6-diol $(H_2O)_2$ (54.8 g, 96 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 155.0695, encontrada 156.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.369 minutos. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.03-2.23 (m, 2H), 6.28 (s, 2H), 10.02-10.45 (m, 2H).

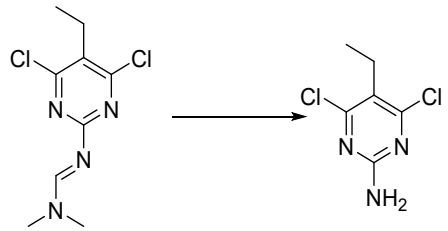
Etapa 2: *N*'-(4,6-Dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)-*N,N*-dimetil-formamidina



El cloruro de oxalilo (290.0 g, 200 ml, 2.285 mol) se añadió lentamente a una solución de dimetilformamida (166.4 g, 177 ml, 2.277 mol) en cloroformo (1.6 l) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió 2-amino-5-etil-pirimidin-4,6-diol $(H_2O)_2$ (43.55 g, 227.8 mmol), después la mezcla de reacción se calentó a 60 °C durante toda la noche. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se diluyó con solución saturada de bicarbonato de sodio (2.0 l) y se agitó vigorosamente durante 15 minutos. Se añadió una solución

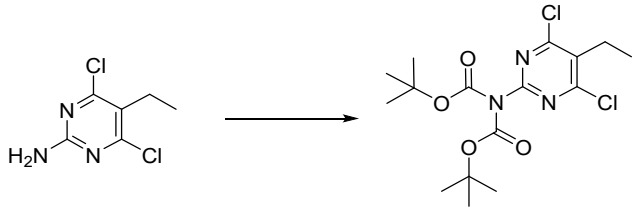
de hidróxido de sodio al 25 % (250 ml) para alcanzar un pH ~8-9. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 700 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron a presión reducida para proporcionar *N'*-(4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-formamidina (192 g, 341 %) como aceite marrón. El material crudo se usó para la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 246.0439, encontrada 247.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos.

Etapa 3: 4,6-Dicloro-5-etil-pirimidin-2-amina



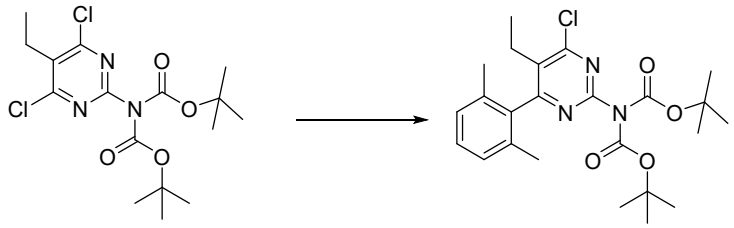
Se añadió ácido clorhídrico concentrado (117 ml de 12 M, 1.404 mol) a una solución de *N'*-(4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)-*N*,*N*-dimetil-formamidina (57.9 g, 234.3 mmol) y la mezcla se agitó a 50 °C durante 150 minutos. La mezcla se enfrió en el congelador durante toda la noche, después el sólido se filtró, se enjuagó con isopropanol frío (350 ml) y se secó para proporcionar 4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-amina (35.4 g, 77 %) como un sólido blanquecino. ESI-MS m/z calc. 191.0017, encontrada 192.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.39 minutos. ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) ppm 1.15 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 5.30 (br. s., 2H).

Etapa 4: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



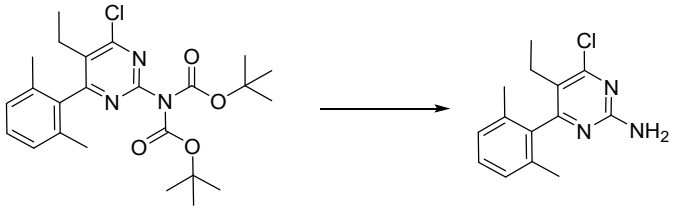
Se disolvieron 4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-amina (973 mg, 5.066 mmol) y Boc anhídrido (2.36 g, 10.81 mmol) en DCM (7.5 ml), seguido de DMAP (50.5 mg, 0.4134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con DCM (25 ml), y se lavó con agua, después con salmuera. Los orgánicos se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para dar *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1.94 g, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 391.10657, encontrada 392.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.84 minutos; método de LC B. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 2.92 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.48 (s, 18H), 1.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

Etapa 5: *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



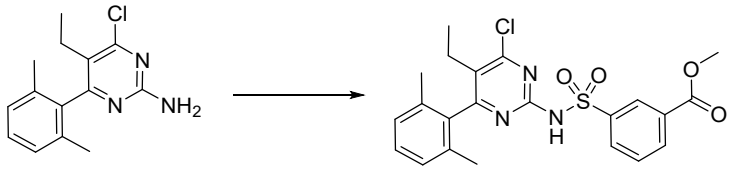
A una solución de *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-etil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (34.92 g, 89.019 mmol) disuelto en DME (250 ml) y agua (50 ml) se añadió ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (13.35 g, 89.010 mmol) y carbonato de cesio (75.4 g, 231.42 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 10 min mientras se burbujeaba con una corriente de nitrógeno. Después, se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (5.2 g, 7.1067 mmol) a la solución y se calentó a 80 °C durante la noche. La solución se enfrió hasta temperatura ambiente antes de diluirla con agua (250 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 300 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (400 ml) y se secó en sulfato de sodio antes de concentrarse al vacío para dar *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (37.51 g, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 461.20813, encontrada 462.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.85 minutos; método de LC E.

Etapa 6: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-amina



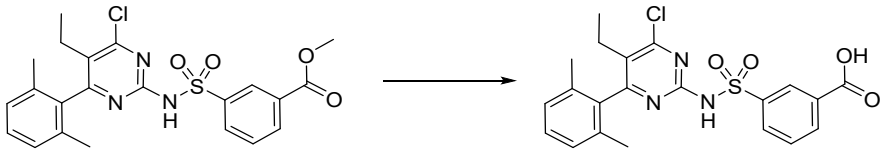
Se combinaron *N-terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (393 mg, 0.8507 mmol) y HCl en dioxano (3 ml de 4 M, 12.00 mmol) en diclorometano (4 ml) y se agitaron durante 16 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El material resultante se dividió entre acetato de etilo y una solución saturada de bicarbonato de sodio y la mezcla se agitó durante 15 min. Los compuestos orgánicos se separaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron para dar 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-amina (219 mg, 98 %). ESI-MS *m/z* calc. 261.10327, encontrada 262.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.64 minutos; método de LC B.

Etapa 7: 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



Se disolvió 4cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-amina (219 mg, 0.8367 mmol) en THF (2.2 ml) y se enfrió en un baño frío. Se añadió 3-clorosulfonilbenzoata de metilo (607.2 mg, 2.588 mmol) en una porción. Se añadió *terc*-amóxido de litio (1.5 ml de 40 % p/p, 4.656 mmol) gota a gota y la reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 5 h, después se acidificó mediante la adición de HCl 1 M. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se evaporaron. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice que eluyó acetato de etilo 0-50 % en hexanos para dar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (294 mg, 76 %). ESI-MS *m/z* calc. 459.10196, encontrada 460.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.77 minutos; método de LC B.

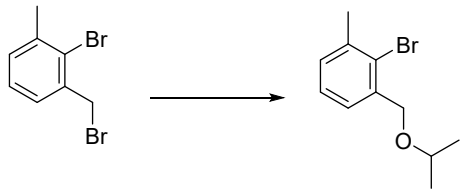
Etapa 8: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (4.75 g, 10.327 mmol) en THF (100 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (45 ml de 1 M, 45.000 mmol) y se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La solución se acidificó mediante el uso de HCl 1 M (75 ml) y se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml) antes de lavarla con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se concentró al vacío para dar el ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (3.83 g, 78 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 445.0863, encontrada 446.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.52 minutos; método de LC E.^{1}H RMN (500 MHz, DMSO-d_6) δ 13.39 (s, 1H), 12.28 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.17 (dt, J = 7.8, 1.4 Hz,1H), 8.09 (dt, J = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.75 (s, 6H), 0.83 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

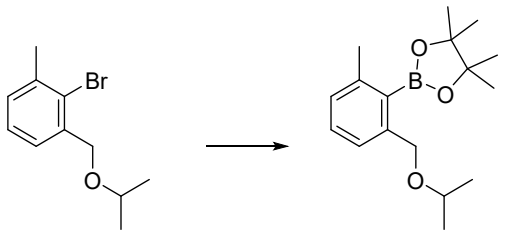
Ejemplo 102: Preparación del ácido 3-[[4-[(*2R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: 2-bromo-1-(isopropoximetil)-3-metil-benceno



A una suspensión de NaH (13.1 g, 327.53 mmol) en THF (600 ml) a 0 °C se añadió isopropanol (23.550 g, 30 ml, 391.88 mmol) lentamente, y después se agitó durante 30 min. Se añadió una solución de 2-bromo-1-(bromometil)-3-metil-benceno (45.5 g, 172.38 mmol) en THF (200 ml) a la mezcla de reacción. Después se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado (400 ml) y se extrajo con Et_2O (3 X 250 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de DCM de 0 al 20 % en hexano para proporcionar 2-bromo-1-(isopropoximetil)-3-metil-benceno (41.5 g, 96 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.34 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.77 – 3.72 (m,1H), 2.42 (s, 3H), 1.26 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 242.03062, tiempo de retención: 3.84 minutos; método de LC E.

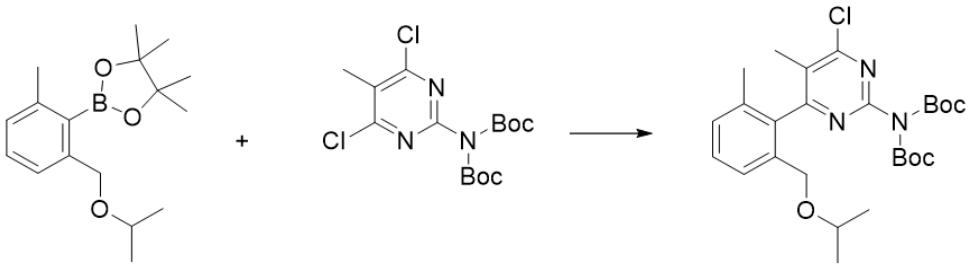
Etapa 2: 2-[2-(Isopropoximetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano



A una solución de 2-bromo-1-(isopropoximetil)-3-metil-benceno (41.5 g, 136.55 mmol) en dioxano anhidro (450 ml) se añadió KOAc (33.5 g, 341.34 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 minutos antes de añadir 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (62.4 g, 245.73 mmol) y $Pd(dppf)Cl_2$ (9.8 g, 13.393 mmol), y después se desgasificó durante otros 5 minutos. El tubo se selló después y se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 18 h. Después de enfriar la reacción a temperatura ambiente, se añadió cloruro de amonio saturado (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 200 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0 al 20 % en hexano para proporcionar 2-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30.37 g, 77 %) como un aceite verde claro.

ESI-MS *m/z* calc. 290.20532, encontrada 291.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.9 minutos; método de LC E.

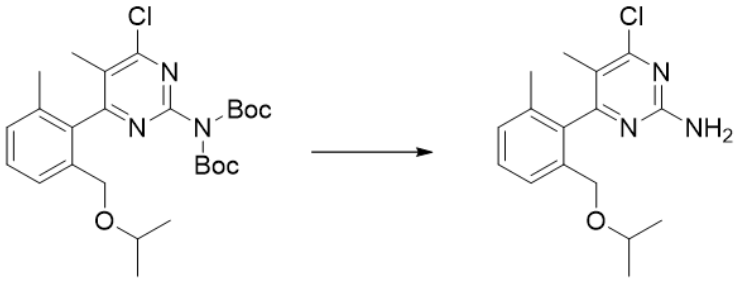
Etapa 3: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de terc-butilo



Mezcla 1:1 de atropisómeros

Un matraz de reacción se cargó con 2-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (30.37 g, 104.65 mmol), *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (44.6 g, 112.02 mmol) y Cs_2CO_3 (85.2 g, 261.50 mmol) en una mezcla solvente de DME (585 ml) y agua (115 ml). La reacción se purgó con argón durante 5 min. Se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (6.2 g, 8.4734 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se purgó con argón durante otros 5 min. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 3.5 h. La reacción se enfrió a TA y se diluyó con agua (500 ml). Se separó la capa acuosa y se extrajo con EtOAc (3 x 400 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 a 25 % en hexano para producir *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (32.8 g, 62 %) como un gel amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 505.23434, encontrada 506.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.29 minutos; método de LC E.

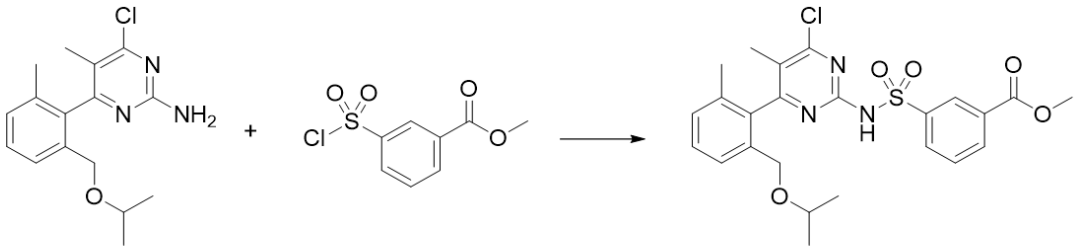
Etapa 4: 4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (32.89 g, 63.046 mmol) en DCM (300 ml) se añadió una solución de HCl en dioxano (140 ml de 4 M, 560.0 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a temperatura ambiente toda la noche. Los compuestos volátiles se eliminaron al vacío y el sólido resultante se trituró con éter dietílico (250 ml). El sólido blanco se disolvió con DCM (500 ml), se lavó con bicarbonato de sodio saturado (300 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro se filtró y se secó al vacío para proporcionar 4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (18.929 g, 97 %). ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.32 – 7.21 (m, 3H), 6.87 (s, 2H), 4.13 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.38 – 3.33 (m, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 0.99 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.89 (d, J = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 305.1295, encontrada 306.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.39 minutos; método de LC H.

Etapa 5: 3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo

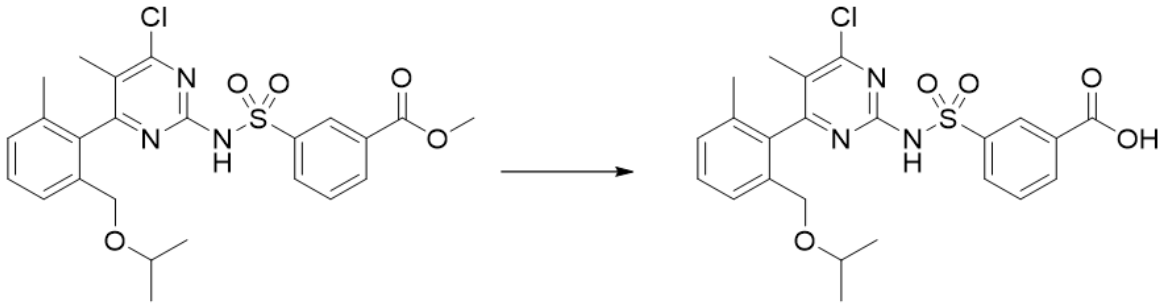


Mezcla 1:1 de atropisómeros

Mezcla 1:1 de atropisómeros

A una solución de 4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-amina (1 g, 3.270 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (2.33 g, 9.929 mmol) en THF (20 ml) se añadió una solución de LiHMDS en THF (13.2 ml de 1.0 M, 13.20 mmol) gota a gota durante 10 min a –78 °C en un baño de enfriamiento seco/acetona. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a –78 °C y después se inactivó con solución de HCl 1 N. La reacción se calentó a temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0-100 % de acetato de etilo en hexanos, para dar 3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.09 g, 66 %) ESI-MS *m/z* calc. 503.12817, encontrada 504.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.74 minutos; método de LC B.

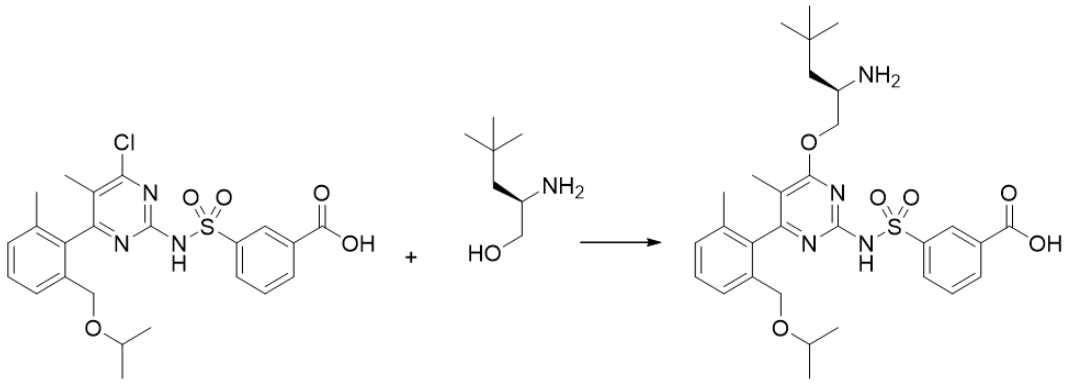
Etapa 6: ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (1.09 g, 2.163 mmol) se disolvió en THF (15 ml). La reacción se enfrió en un baño de enfriamiento, después se añadió NaOH acuoso (12 ml de 1 M, 12.0 mmol). Después de 5 minutos, se retiró el baño de enfriamiento y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 3 h. La mezcla de reacción se dividió después entre una solución de HCl 1 N y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron para dar un sólido blanco, el ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.007 g, 95 %) ESI-MS *m/z* calc. 489.11252, encontrada 490.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.65 minutos; método de LC B.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



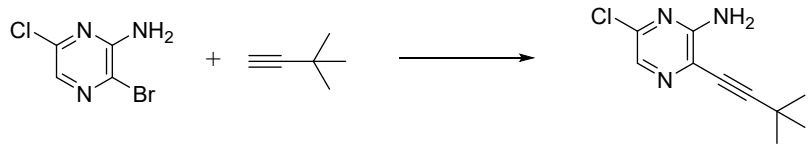
Mezcla 1:1 de atropisómeros Mezcla 1:1 de atropisómeros

El ácido 3-[[4-cloro-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (700 mg, 1.429 mmol) se agitó con (2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentan-1-ol

(sal de clorhidrato) (255 mg, 1.521 mmol) en THF anhidro (3.5 ml) a temperatura ambiente durante 5 min. Después, se añadió *terc*-butóxido de sodio (825 mg, 8.585 mmol) a la mezcla de reacción. Se observó una exotérmica leve y se continuó la agitación sin calentamiento externo durante 15 min más. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl acuoso 1 N y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3x). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron. El sólido resultante se trituró con hexanos/acetato de etilo, después se recogió por filtración y se secó para dar un sólido blanco, ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (485.7 mg, 55 %) ESI-MS *m/z* calc. 584.26685, encontrada 585.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.49 minutos; Método LC B.

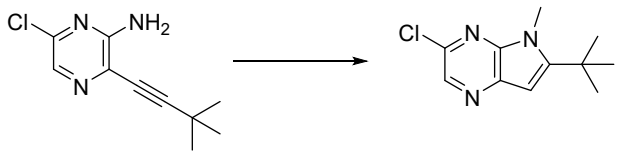
Ejemplo 103: Preparación del compuesto IV-1

Etapa 1: 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina



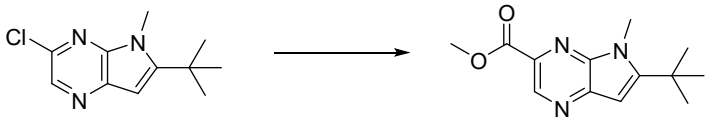
En una solución agitada de 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (10 g, 47.975 mmol) en trietilamina (100 ml) se burbujeó nitrógeno durante 10 minutos. Se añadió 3,3-dimetilbut-1-ileno (3.9200 g, 5.6 ml, 47.721 mmol), seguido de dicloruro de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (1.67 g, 2.3793 mmol) y yoduro de cobre (450 mg, 2.3628 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se diluyó por EtOAc (200 ml), se filtró en una almohadilla de Celite y se enjuagó la almohadilla con EtOAc (250 ml). Después se añadió agua (250 ml) y el filtrado se lavó con agua (3 x 250 ml) y salmuera (1 x 200 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al *vacío* para proporcionar crudo de 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (10 g, 94 %) como un sólido marrón; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.72 (s, 1H), 6.85 (br. s., 2H), 1.31 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 209.072, encontrada 210.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos. El crudo se usó para la siguiente etapa sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 209.07198, encontrada 210.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC I.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (8.8 g, 41.466 mmol) en DMF (120 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio (24 g, 213.88 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 30 minutos y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió MeI (11.400 g, 5 ml, 80.316 mmol) gota a gota durante 20 minutos y la reacción se agitó durante 45 minutos. A la mezcla de reacción a temperatura ambiente se añadió de nuevo MeI (11.400 g, 5 ml, 80.316 mmol) gota a gota durante 20 minutos y la reacción se agitó durante 15 minutos. Se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (50 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se diluyó con agua (100 ml), salmuera (100 ml) y acetato de etilo (100 ml) y las fases se separaron. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina crudo (9.6 g, 76 %) como aceite rojo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 223.0876, encontrada 224.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC I.

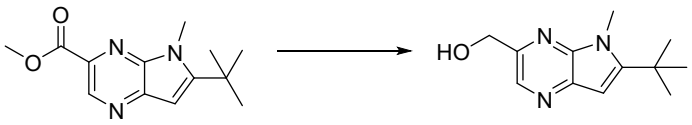
Etapa 3: 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (8.65 g, 36.850 mmol) en MeOH (50 ml) se añadió trietilamina (6.5340 g, 9 ml, 64.572 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (906 mg, 1.1094 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 80 °C a una presión de monóxido de carbono de 60 psi durante 18 horas. La mezcla se enfrió después hasta la temperatura ambiente, se filtró en una almohadilla de Celite seguido de una almohadilla de gel de Celite y se concentró al vacío. Después, se añadió agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar

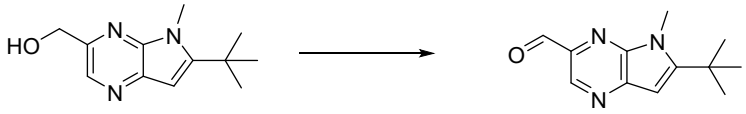
metilo crudo 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato (9.53 g, 90 %) como un aceite de color naranja. Se integró en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 1.55 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 247.1321, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol



A una solución agitada de 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (5.3 g, 17.210 mmol) en metanol (50 ml) se añadió borohidruro de litio (1 g, 45.906 mmol) en cuatro porciones cada 10 minutos. Al final de la adición, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y 30 minutos. Se añadió acetona (15 ml), y la reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. Después, se añadió agua y la agitación continuó durante 5 minutos. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida, después se solubilizó en MTBE (55 ml) y se lavó con una solución acuosa de NaOH (2 N, 30 ml), agua (30 ml), salmuera (30 ml), se secó en sulfato de magnesio anhidro y se filtró. La solución se evaporó para dar (6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metanol (3.4 g, 65 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 219.1372, encontrada 220.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.23 - 3.17 (solapado con MTBE, br. s., 1H), 1.52 (s, 9H). Método de LC I.

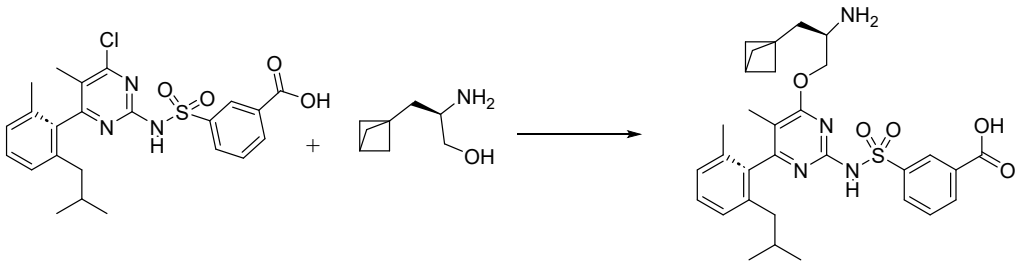
Etapa 5: 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carbaldehído



Se añadió peryodinano de Dess-Martin (10 g, 23.577 mmol) a una solución de (6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metanol (3.3 g, 10.835 mmol) en DCM (100 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C. Después se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la fase orgánica se dejó en reposo durante toda la noche. Se formó un precipitado de color beige y se filtró, y la capa orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptanos, 18 CV), lo que proporcionó 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (2.4 g, 99 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR

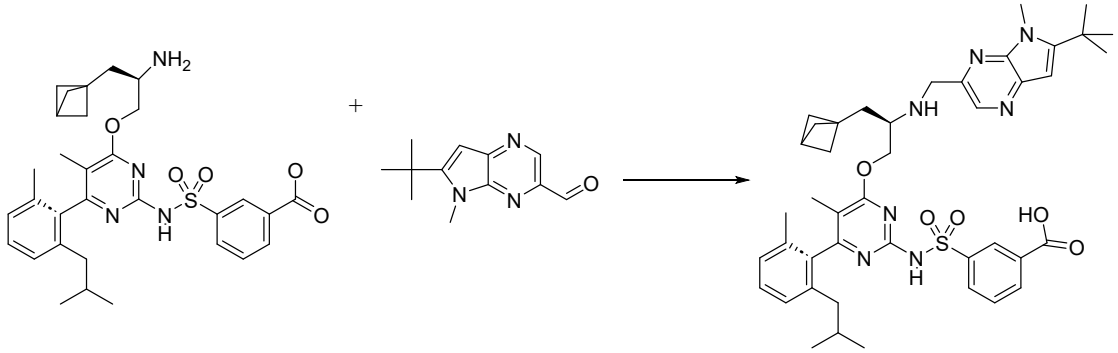
(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 217.1215, encontrada 218.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.81 minutos. Método de LC J.

Etapa 6: Ácido 3-{[(1*P*,1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



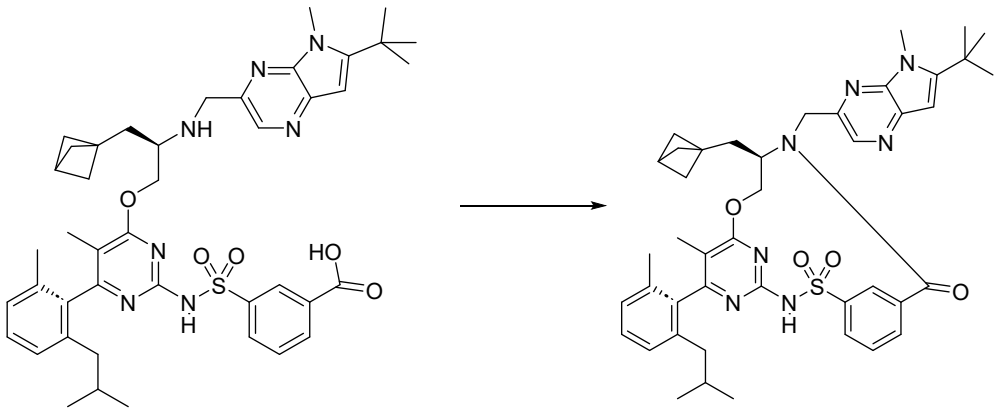
El ácido 3-{[(1*P*)-4-cloro-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (500 mg, 1.055 mmol) y el ácido [(1*R*)-1-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-2-hidroxi-etil]amonio (sal de clorhidrato) (226.8 mg, 1.277 mmol) se combinaron bajo nitrógeno en THF anhidro (5.3 ml). A la solución se añadió *terc*-butóxido de sodio (406.8 mg, 4.233 mmol) en una porción que resultó en una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5.5 horas. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), HCl 1 M (20 ml) y salmuera (20 ml) y las dos fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 3-{[(1*P*,1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (574.1 mg, 57 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 578.2563, encontrada 579.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.29 minutos. Método de LC A.

Etapa 7: Ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-{[(1*P*,1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (72 mg, 0.09363 mmol), 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (21.6 mg, 0.09673 mmol), DCM anhidro (450 µL), ácido acético (12 µL, 0.2110 mmol) y DIEA (57 µL, 0.3272 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (110 mg, 0.5190 mmol) y la reacción se agitó en el baño de enfriamiento durante 2 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (1 ml), MeOH (1 ml) y DMSO (1 ml), se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar el ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (48.5 mg, 63 %). ESI-MS *m/z* calc. 779.3829, encontrada 780.86 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: (5*P*,11*R*)-11-({biciclo[1.1.1]Pentan-1-il}metil)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto IV-1)

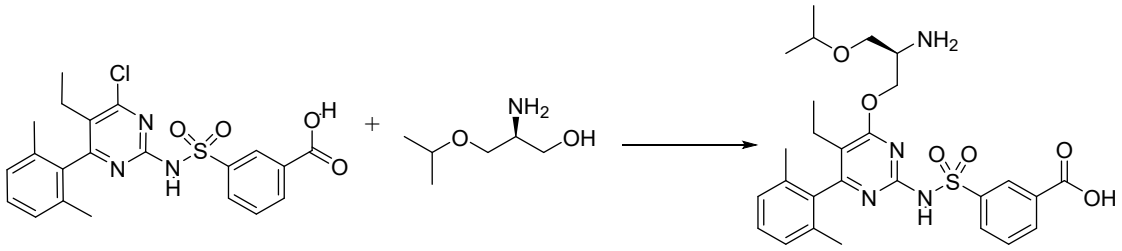


El ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-3-{biciclo[1.1.1]pentan-1-il}-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (46.1 mg, 0.05646 mmol) se combinó bajo nitrógeno con CDMT (34 mg, 0.1937 mmol) y DMF (2.5 ml). La solución se agitó en un baño de enfriamiento. Se añadió 4-metil-morfolina (39 µl, 0.3547 mmol) y la mezcla se agitó en el baño de enfriamiento que se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. Después de 20 h, la reacción se filtró y se purificó por HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 min)

para dar (5*P*,11*R*)-11-({biciclo[1.1.1]pentan-1-il}metil)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (33.4 mg, 76 %). ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 9.02 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.24 (solapado con solvente, m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.03 (m, 5H), 2.45 (s, 1H), 2.28 - 2.10 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 2H), 1.71 (s, 3H), 1.59 - 1.54 (m, 6H), 1.52 (s, 9H), 0.86 - 0.74 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 761.3723, encontrada 762.87 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC A.

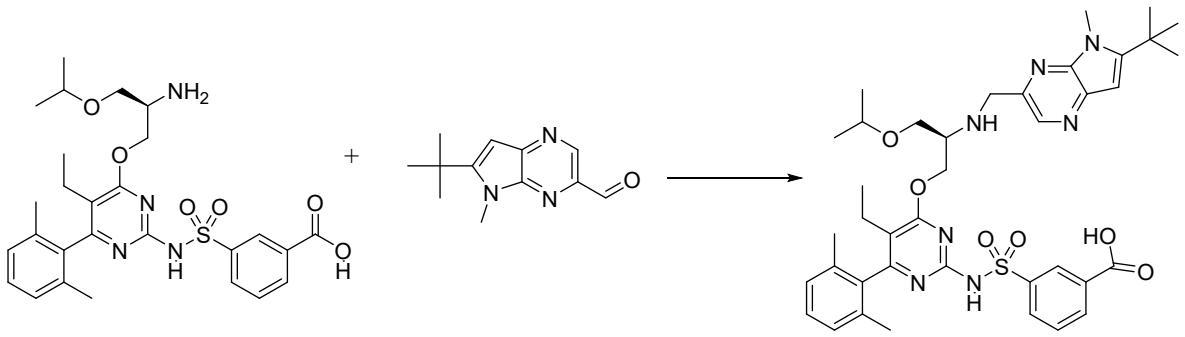
Ejemplo 104: Preparación del compuesto IV-4

Etapa 1: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



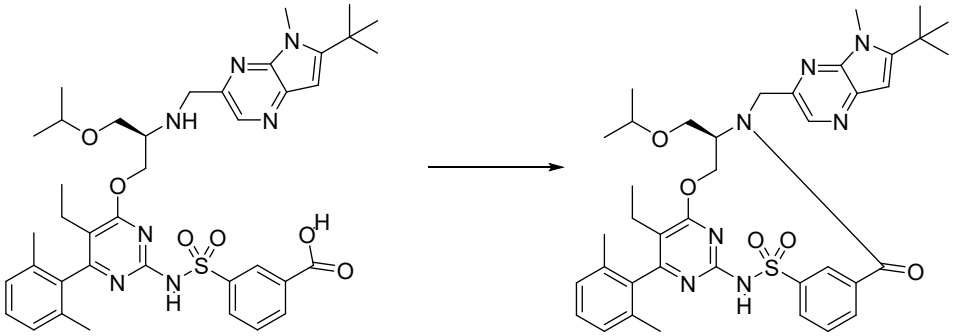
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (250 mg, 0.5606 mmol) y (2*S*)-2-amino-3-isopropoxi-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (116.3 mg, 0.6855 mmol) se combinaron bajo nitrógeno en THF anhidro (2.3 ml). A la solución se añadió *terc*-butóxido de sodio (221.0 mg, 2.300 mmol) en una porción que resultó en una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (7 ml), HCl 1 M (7 ml), y salmuera (7 ml), y las dos fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 7 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (284.5 mg, 88 %) como un tan sólido. ESI-MS *m/z* calc. 542.2199, encontrada 543.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.21 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40 mg, 0.06907 mmol), 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (15.8 mg, 0.07272 mmol), DCM anhidro (0.39 ml), y ácido acético (7.9 µL, 0.1389 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIPEA (36.1 µL, 0.2073 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (79.8 mg, 0.3765 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), y la solución resultante se filtró. Purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % /HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (11.7 mg, 22 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 743.3465, encontrada 744.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-7-etil-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaen-13-ona (Compuesto IV-4)

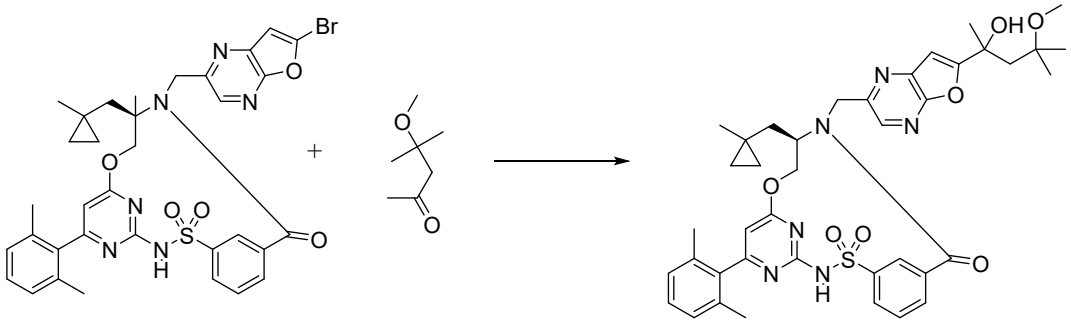


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-isopropoxi-propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-etil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (11.7 mg, 0.01499 mmol) se combinó con CDMT (10.3 mg, 0.05867 mmol) en DMF (1.5 ml) y se enfrió a

0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (10.0 µL, 0.09096 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (0.5 ml) y MeOH (0.5 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-7-etil-11-(isopropoximetil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(17),4(19),5,7,14(18),15-hexaen-13-ona (2.2 mg, 20 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.04 - 7.99 (m, 1H), 7.89 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.85 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.49 - 4.37 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.54 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.17 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.85 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 725.33594, encontrada 726.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 105: Preparación del compuesto IV-13

Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[[6-(1-hidroxi-3-metoxi-1,3-dimetil-butil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-13)

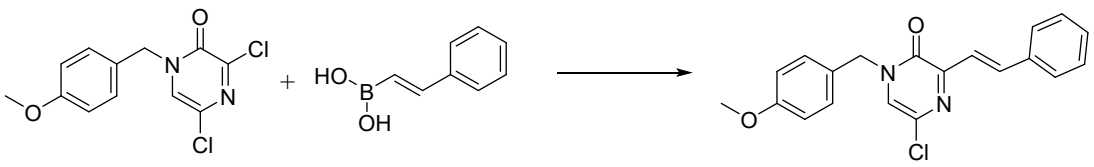


A una solución agitada de (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (25 mg, 0.03518 mmol)

en tetrahidrofurano anhidro (500 µL) se añadió hidruro de sodio (2 mg, 0.05000 mmol) (60 % en aceite mineral) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, la mezcla heterogénea se enfrió hasta -78 ºC (baño de hielo seco y acetona) y se añadió gota a gota *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos) (25 µl de 2.5 M, 0.06250 mmol) durante 1 minuto. Después de agitar la mezcla heterogénea amarilla resultante a esa temperatura durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de 4-metoxi-4-metil-pentano-2-ona (5.5 mg, 0.04225 mmol) en tetrahidrofurano (100 µl) durante 2 min. Después se agitó durante 15 min y se eliminó el baño de enfriamiento-acetona seco y la reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 13 h. La reacción se inactivó con ácido acético glacial (15 µl, 0.2638 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO (3 ml) y la solución se microfiltró y se purificó en HPLC de fase inversa preparativa (C_{18}) (acetonitrilo 5-99 % en agua durante 20 min, HCl como un modificador). Las fracciones deseadas se combinaron y se secaron para proporcionar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-hidroxi-3-metoxi-1,3-dimetil-butil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4 mg, 14 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (dt, *J* = 9.0, 1.9 Hz, 1H), 8.37 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.01 (d, *J* = 3.5 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 15.5, 5.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.18 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.62 - 1.55 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.01 (s, 3H), 0.50 (s, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H), 0.25 (dt, *J* = 9.6, 5.0 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.09 - 0.02 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 754.3149, encontrada 755.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.85 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 106: Preparación del compuesto IV-14 y el compuesto IV-15

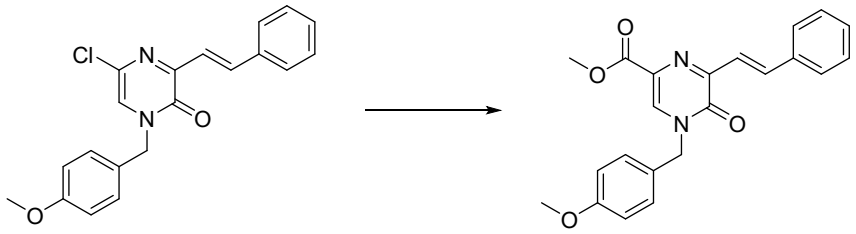
Etapa 1: 5-Cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[(*E*)-estiril]pirazin-2-ona



Una mezcla de 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (45 g, 156.25 mmol), ácido [(*E*)-estiril]borónico (25.5 g, 172.34 mmol) y carbonato de sodio (82.9 g, 782.16 mmol) en agua (300

ml) y DME (1125 ml) a temperatura ambiente se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (9.1 g, 7.8750 mmol) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se sometió a reflujo en un baño de aceite durante 3 h bajo atmósfera de argón. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con DCM (500 ml), se lavó con agua (500 ml), la capa acuosa se extrajo con DCM (2x500 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de EtOAc 0-40 % en hexanos para proporcionar 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[(*E*)-estiril]pirazin-2-ona (43.75 g, 79 %) como un sólido marrón amarillento. ESI-MS m/z calc. 352.0979, encontrada 353.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.33 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.91 (d, J = 16.2 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.46 – 7.33 (m, 5H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.04 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). Método de LC E.

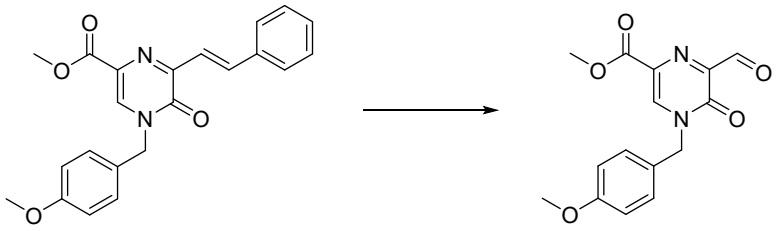
Etapa 2: 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-6-[(*E*)-estiril]pirazin-2-carboxilato de metilo



A un recipiente a presión de acero inoxidable se añadió 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-[(*E*)-estiril]pirazin-2-ona (32.75 g, 92.825 mmol) Xantphos (4.4 g, 7.6043 mmol) y $Pd(OAc)_2$ (843 mg, 3.7549 mmol). Después se añadieron MeOH desgasificado (300 ml), DMF desgasificado (50 ml) y TEA desgasificado (145.20 g, 200 ml, 1.4349 mol). El contenedor se selló y después se presurizó con gas CO (120 psi) y se ventiló 3 veces. Finalmente, el recipiente se presurizó con gas CO (120 psi) y se calentó a 100 °C durante 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadieron Xantphos (8.8 g, 15.209 mmol), MeOH (100 ml) y $Pd(OAc)_2$ (1.688 g, 7.5187 mmol) y el recipiente se selló, después se presurizaron con gas CO (120 psi) y se ventilaron 3 veces. Finalmente, el recipiente se presurizó con gas CO (120 psi) y se calentó a 85 °C durante 48 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y complejo de $Pd(dppf)Cl_2$·DCM (1.75 g, 2.1429 mmol). El contenedor se selló y después se presurizó con gas CO (145 psi) y se ventiló 3 veces. Finalmente, el recipiente se presurizó con gas CO (145 psi) y se calentó a 115 °C 24 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. El residuo se diluyó con EtOAc (1 l), se lavó con cloruro de amonio acuoso saturado (500 ml) y después se lavó con HCl 1 M (1 l). Las

capas acuosas se extrajeron con EtOAc (3 x 750 ml), se lavaron con salmuera (2 x 750 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron al vacío. Al residuo crudo se añadió DMF (300 ml), carbonato de potasio (38.5 g, 278.57 mmol) y MeI (41.040 g, 18 ml, 289.14 mmol). La reacción se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (750 ml), se extrajo con EtOAc (3 x 750 ml), se lavó con salmuera (3 x 500 ml) se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó en 2 lotes mediante cromatografía ultrarrápida (cada uno se cargó por separado en un cartucho de SiO_2 de 330 g con tolueno-DCM = 10:1 y se eluyó con EtOAc al 0-27 % en hexanos sobre un gradiente de 30 min; se mantuvo a EtOAc al 27 % durante 60 min) y las fracciones que contenían el producto se combinaron y se concentraron hasta un volumen bajo. Los sólidos cristalinos resultantes se recogieron mediante filtración al vacío para proporcionar 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-6-[(*E*)-estiril]pirazin-2-carboxilato de metilo (18 g, 52 %) como cristales amarillos. ESI-MS m/z calc. 376.1423, encontrada 377.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.17 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.18 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 – 7.60 (m, 2H), 7.55 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.41 – 7.34 (m, 2H), 7.36 – 7.29 (m, 3H), 6.95 – 6.88 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). Método de LC D.

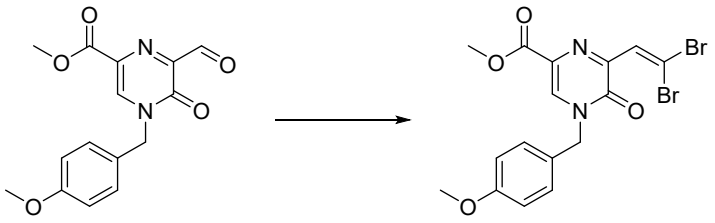
Etapa 3: 6-formil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo



A una solución de 4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-6-[(*E*)-estiril]pirazin-2-carboxilato de metilo (5.43 g, 14.426 mmol) en dioxano (54 ml) y *t*-BuOH (26 ml) se añadió piridina (3.2274 g, 3.3 ml, 40.802 mmol) seguido de OsO_4 en agua (15 ml de 4 % p/v, 2.3601 mmol), después la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Después se añadió $NaIO_4$ (12.5 g, 58.441 mmol). La reacción se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente después se diluyó con DCM (300 ml) y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (250 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 300 ml), se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de SiO_2 de 120 g con tolueno-DCM = 1:1, y eluido con EtOAc al 0-10 % en hexanos sobre un gradiente de 10 min, después EtOAc al 10-50 % en hexanos sobre un gradiente de 15 min) para proporcionar metilo 6-

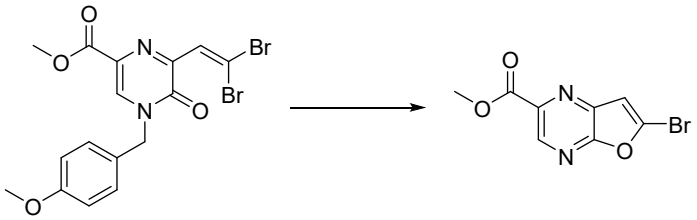
formil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato (2 g, 46 %) como un cálculo sólido amarillo de ESI-MS m/z. 302.0903, encontrada 303.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.54 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.14 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.95 – 6.89 (m, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 3H). Método de LC D.

Etapa 4: 6-(2,2-dibromovinil)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo



A un matraz seco en horno, bajo nitrógeno, se añadió CBr_4 (33.4 g, 100.72 mmol), trifenilfosfina (26.4 g, 100.65 mmol) y Zn (6.6 g, 100.93 mmol) seguido de DCM (162 ml). La mezcla se agitó durante 14 h a temperatura ambiente. Se añadió una solución de 6-formil-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (10.16 g, 33.611 mmol) en DCM (82 ml) a la mezcla PPh_3-Zn-CBr_4 a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos, después se *concentró* al vacío a un volumen bajo y se filtró a través de celite. La almohadilla de celite se lavó con DCM (3 x 200 ml) y los filtrados combinados se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de SiO_2 de 330 g con DCM, y se eluyó con EtOAc al 0-5 % en hexanos sobre un gradiente de 30 minutos, después EtOAc al 5 % durante 7 minutos, después EtOAc al 5-30 % sobre un gradiente de 20 minutos) para proporcionar metilo 6-(2,2-dibromovinil)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato (10.97 g, 71 %) como un sólido cristalino blanco ESI-MS m/z calc. 455.932, encontrada 456.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.87 minutos. Método de LC D.

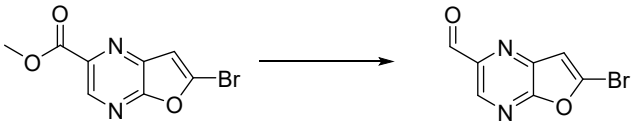
Etapa 5: 6-bromofuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



A un recipiente de presión que contenía 6-(2,2-dibromovinil)-4-[(4-metoxifenil)metil]-5-oxo-pirazin-2-carboxilato de metilo (4.6 g, 10.041 mmol) se añadió AgOTf (2.58 g, 10.041 mmol) y DCM (100 ml) bajo nitrógeno y después la mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió TFA (1.9357 g, 1.30 ml, 16.976 mmol) y la reacción se calentó en un

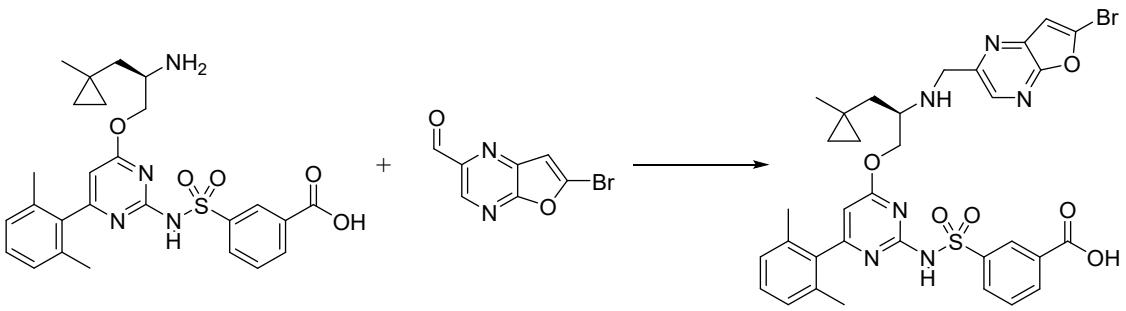
baño de aceite a 100 °C durante 3 h y 50 min. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de SiO_2 de 120 g con DCM, y se eluyó con EtOAc al 0-20 % en hexanos sobre un gradiente de 20 minutos; después EtOAc al 20-30 % en hexanos durante 7 minutos) para proporcionar metilo 6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato (2.0 g, 77 %) como un sólido amarillo pálido ESI-MS m/z calc. 255.9484, encontrada 257.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.9 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.06 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 4.07 (s, 3H). Método de LC D.

Etapa 6: 6-Bromofuro [2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



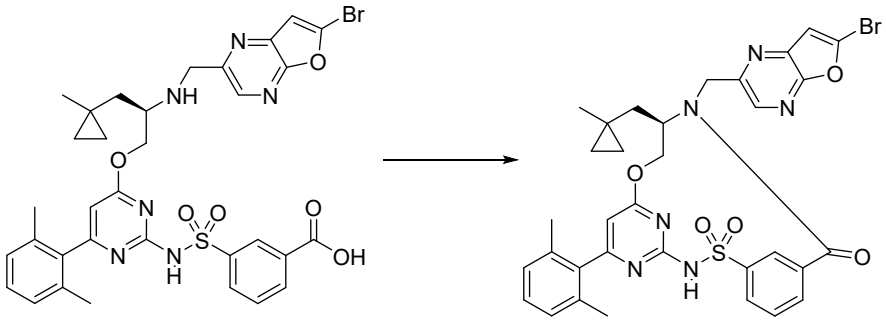
Una solución de 6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo (2 g, 7.7809 mmol) en DCM (30 ml) se enfrió a -78° C y a la suspensión resultante se añadió lentamente y gota a gota una solución de DIBAL en DCM (7.8 ml de 1 M, 7.8000 mmol). La solución amarilla se agitó durante 30 minutos y después se añadió DIBAL en DCM (2 ml de 1 M, 2.0000 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura y se añadió DIBAL en DCM (2 ml de 1 M, 2.0000 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió metanol-agua (1:1, 20 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos después se calentó a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (10 ml) a la reacción, después se concentró al vacío para eliminar MeOH. El residuo se diluyó con EtOAc (150 ml), se lavó con HCl 1 M (20 ml), salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (cargado en un cartucho de SiO_2 de 40 g con DCM, y se eluyó con EtOAc al 0-10 % en hexanos sobre un gradiente de 20 minutos, después 10-15 % sobre un gradiente de 10 minutos) para proporcionar 6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (1 g, 56 %) como un cálculo sólido blanquecino de ESI-MS m/z. 225.9378, encontrada 227.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos. ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 7.16 (s, 1H). Método de LC H.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-bromofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un matraz de fondo redondo, se combinaron el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (650 mg, 1.188 mmol) y 6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (297 mg, 1.308 mmol) en DCM (6.5 ml). Se añadió ácido acético glacial (134 µl, 2.356 mmol) seguido de la adición de DIEA (620 µl, 3.559 mmol) a 0 °C. Después de agitar a 0 °C durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1.26 g, 5.945 mmol). Se continuó agitando a 0 ºC durante 30 minutos. La reacción se inactivó con la adición de metanol seguido de HCl acuoso (1 M). Después se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido de color blanco obtenido se trituró con iPrOH/EtOAc y hexanos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, y enjuague con hexanos. Esto proporcionó el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (883 mg, 98 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 720.1366, encontrada 721.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.11 minutos. Método de LC A.

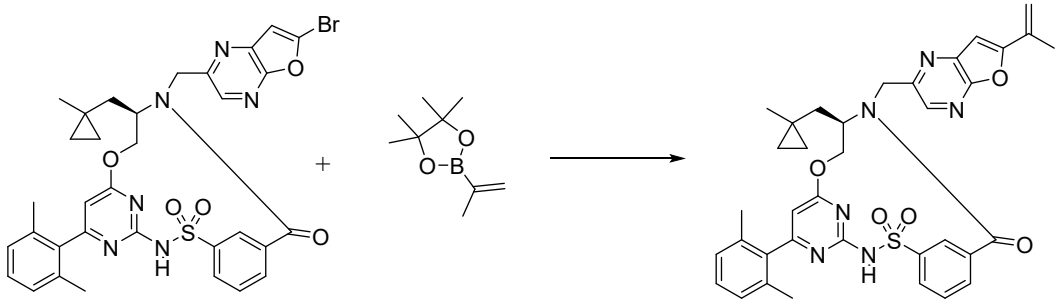
Etapa 8: (11*R*)-12-[(6-Bromofuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-254)



En un matraz de fondo redondo, se combinó el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (846 mg, 1.116 mmol) con 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (235 mg, 1.338 mmol) en DMF (12.5 ml). La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4- metilmorfolina (610 µL, 5.548 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente hasta la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. Después se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 75 ml) y salmuera (75 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc 0-50 % /gradiente de hexanos durante 30 minutos) dio (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (513 mg, 65 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 - 7.00 (m, 3H), 6.24 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.28 - 4.09 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H), 0.50 (s, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 702.126, encontrada 703.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.68 minutos. Método de LC A.

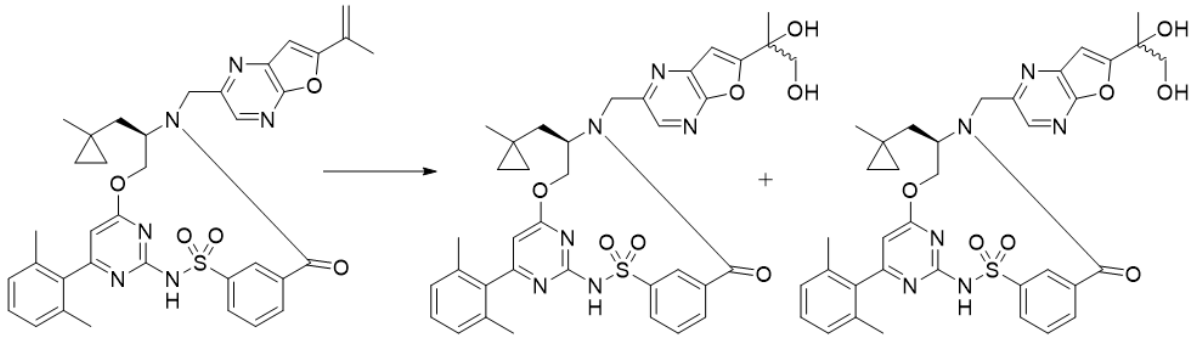
Etapa 9: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[(6-isopropenilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-255)



Un tubo de microondas de 5 ml se cargó con (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-254) (30 mg, 0.04264 mmol), 2-isopropenil-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (16 mg, 0.09521 mmol), carbonato de potasio (25 mg, 0.1809 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (5 mg, 0.006123 mmol), en ese orden. Después se añadieron acetonitrilo (450 µl) y agua (150 µl), y el tubo se esparció con nitrógeno durante 3 min. El tubo tapado se agitó a 80 °C durante 15 h (noche).

La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se dividió entre EtOAc (15 ml) y ácido cítrico acuoso al 10 % (5 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida hasta la sequedad. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) para producir un producto como un sólido blanco. (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropenilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto I-255) (17 mg, 59 %). ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.3, 9.8 Hz, 1H), 0.52 (s, 3H), 0.40 (dt, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 0.26 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 0.07 (dt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 664.24677, encontrada 665.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC A.

Etapa 10: (11*R*)-12-[[6-(1,2-Dihidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, diastereómero 1 (Compuesto IV-14), y (11*R*)-12-[[6-(1,2-dihidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, diastereómero 2 (Compuesto IV-15).



diastereómero 1 diastereómero 2

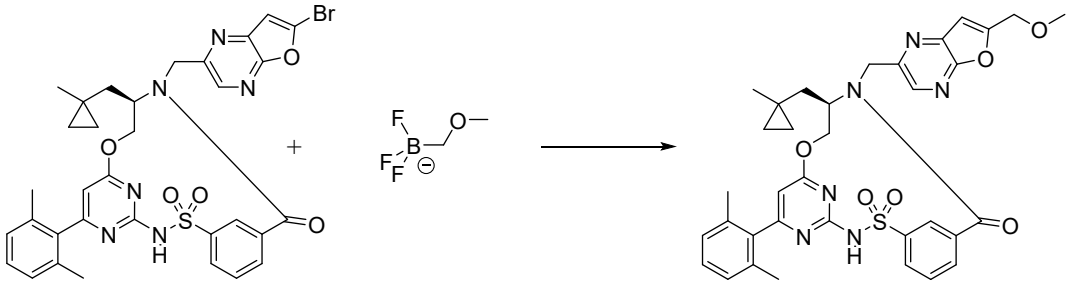
A una solución de (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isopropenilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-

1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (12 mg, 0.01805 mmol) en acetona (400 µL) y agua (200 µL), se añadieron *N*-óxido de 4-metilmorfolina (15 mg, 0.1280 mmol) y tetróxido de osmio (25 µL de 2.5 %w/v, 0.002458 mmol), en ese orden, y la mezcla se agitó al aire a temperatura ambiente. Después de 1.5 h, la reacción se convirtió en una solución transparente. La reacción se concentró hasta obtener una pasta de color amarillo claro. El crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa para producir una mezcla diastereomérica como un sólido blanco de (11*R*)-12-[[6-(1,2-dihidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (9 mg, 71 %) ESI-MS *m/z* calc. 698.25226, encontrada 699.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos. Se sometió a purificación por SFC quiral [Instrumento: Prep. SFC 100q de Waters (Perseus); columna: ChiralPak IC (21.2 x 250 mm, 5 µm); temperatura: 40 ºC; modo: Isocrático; fase móvil: MeOH al 40 % + NH_3 20 mM; flujo: 70 ml/min; Concentración: 22.6 mg/ml (metanol, sin modificador); Volumen de inyección: 300 µl; Presión: 205 bar; Longitud de onda: 210 nm; M/Z: 698.788] para proporcionar dos diastereómeros como sólidos blancos: Pico 1, diastereómero 1, (11*R*)-12-[[6-(1,2-dihidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de amonio) (3.1 mg, 23 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.45 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.81 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.59 - 1.53 (m, 1H), 0.50 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.4, 4.8 Hz, 1H), 0.25 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.14 (dt, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 0.05 (dt, *J* = 9.7, 4.8 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 698.25226, encontrada 699.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos, y pico 2, diastereómero 2, (11*R*)-12-[[6-(1,2-dihidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de amonio) (1.8 mg, 14 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.61 - 5.53 (m, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.58 - 1.53 (m, 1H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H), 0.28 -

0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.08 - 0.02 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 698.25226, encontrada 699.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 107: Preparación del compuesto IV-16

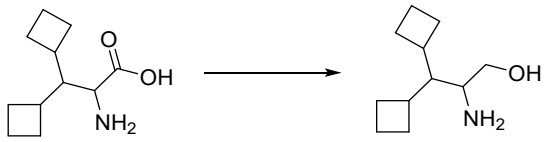
Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[[6-(metoximetil)furo[2,3-b]pirazin-2-il] metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraza-triciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-16)



En un vial de 4 ml, (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (30 mg, 0.04264 mmol), trifluoro(metoximetil)boranuide (sal de potasio) (aproximadamente 7.127 mg, 0.04690 mmol) y diciclohexil-[2-(2,6-diisopropoxifenil)fenil]fosfano (aproximadamente 1.990 mg, 0.004264 mmol) se combinaron en tolueno (1 ml). Se añadió carbonato de potasio acuoso (0.1 ml de 2 M, 0.2000 mmol). Después de la adición de $Pd(OAc)_2$ (aproximadamente 0.9573 mg, 0.004264 mmol), el vial se tapó bajo gas nitrógeno y se agitó a 110 °C durante 4 horas. Purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) dio (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(metoximetil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (8.7 mg, 29 %). ESI-MS *m/z* calc. 668.2417, encontrada 669.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos; método de LC A.

Ejemplo 108: Preparación del compuesto IV-20 y el compuesto IV-21

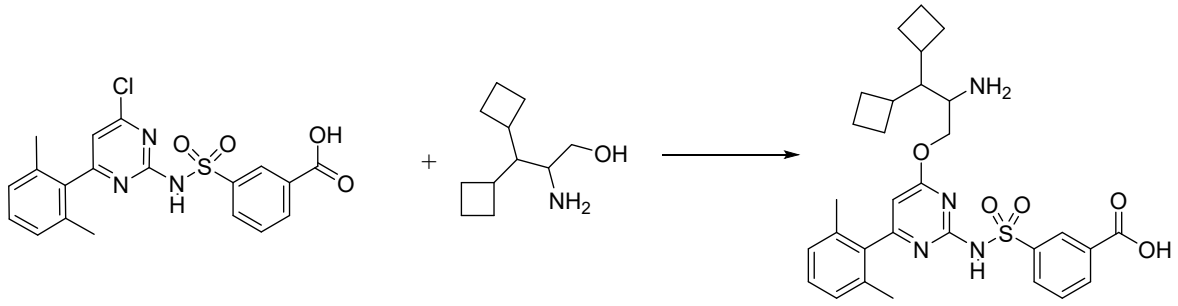
Etapa 1: 2-Amino-3,3-di(ciclobutil)propan-1-ol



A una solución de ácido 2-amino-3,3-di(ciclobutilo)propanoico (sal de clorhidrato) (1.0 g, 4.278 mmol) en tetrahidrofurano (43 ml) se añadió LAH (437.2 mg, 12.89 mmol) por porción a

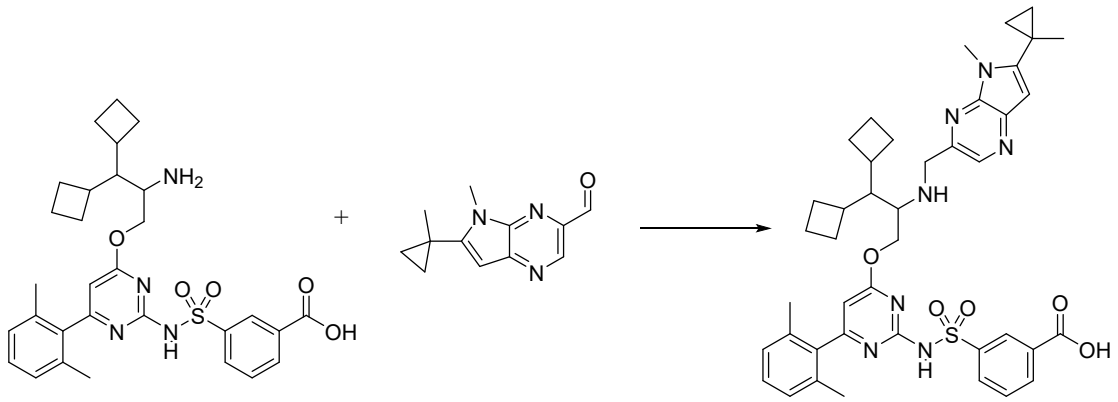
0 °C. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con agua (0.44 ml). Después de cesar el burbujeo, se añadió lentamente NaOH al 15 % (0.44 ml) seguido de la adición de agua (1.3 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Después se añadió sulfato de magnesio, y la mezcla se agitó durante 15 minutos. La mezcla de reacción se filtró después a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-3,3-di(ciclobutil)propan-1-ol (225.4 mg, 29 %). ESI-MS *m/z* calc. 183.16231, encontrada 184.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.71 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: Ácido 3-[[4-[2-amino-3,3-di(ciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



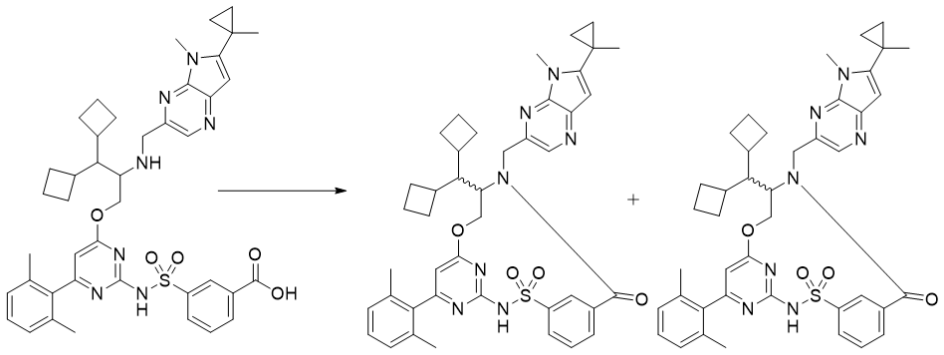
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (200 mg, 0.4786 mmol) y 2-amino-3,3-di(ciclobutil)propan-1-ol (108.1 mg, 0.5898 mmol) se combinaron bajo nitrógeno en THF anhidro (2.4 ml). A la solución se añadió *terc*-butóxido de sodio (186.8 mg, 1.944 mmol) en una porción que resultó en una reacción ligeramente exotérmica. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml), HCl 1 M (20 ml), y salmuera (20 ml), y las dos fases resultantes se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar el ácido 3-[[4-[2-amino-3,3-di(ciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (286.3 mg, 100 %) como un sólido de color naranja. ESI-MS *m/z* calc. 564.24066, encontrada 565.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.2 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[3,3-di(ciclobutil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[2-amino-3,3-di(ciclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (80 mg, 0.1331 mmol), 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (31.9 mg, 0.1482 mmol), DCM anhidro (0.67 ml), y ácido acético (15.2 µL, 0.2673 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIPEA (70.0 µL, 0.4019 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (145.2 mg, 0.6851 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml), y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-[3,3-di(ciclobutil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44.0 mg, 41 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 763.35156, encontrada 764.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 11-[di(ciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1 (Compuesto IV-20), y 11-[di(ciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2 (Compuesto IV-21)



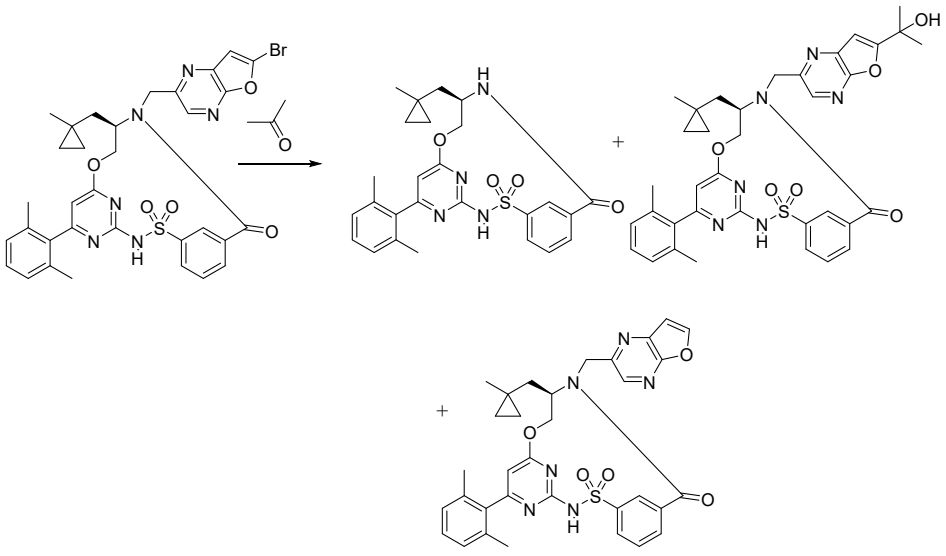
isómero 1 isómero 2

El ácido 3-[[4-[3,3-di(ciclobutil)-2-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44 mg, 0.05497 mmol) se combinó con CDMT (16.1 mg, 0.09170 mmol) en DMF (5.5 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (18.2 µL, 0.1655 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 24 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar 20 mg de un sólido blanco que se envió a separación por SFC. La mezcla se sometió a SFC quiral (ChiralCel OD (21.2 x 250 mm, columna de 5 µm; 40 °C, modo isocrático, MeOH 28 % + NH_3 20 mM, 70 ml/min, concentración 19 mg/ml (metanol), volumen de inyección 500 µL, presión 162 bar, longitud de onda 210 nm). Para cada isómero separado, el solvente se evaporó. El sólido resultante se disolvió en DMSO (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar como sólidos: Isómero 1, pico 1 de SFC, 11-[di(ciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (1.9 mg, 9 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.98 - 1.87 (m, 3H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.57 (m, 3H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.44 (s,

3H), 1.26 - 1.15 (m, 2H), 1.02 - 0.94 (m, 2H), 0.93 - 0.81 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 745.341, encontrada 746.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. e isómero 2, pico 2 de SFC, 11-[di(ciclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.1 mg, 10 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.68 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.68 (m, 3H), 1.67 - 1.60 (m, 3H), 1.50 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.24 - 1.15 (m, 1H), 1.03 - 0.94 (m, 2H), 0.94 - 0.82 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 745.341, encontrada 746.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 109: Preparación del compuesto IV-22, el compuesto IV-23 y el compuesto IV-26

Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-22), (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)-metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-23), (11R)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-(furo[2,3-b]pirazin-2-ilmetil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-24)

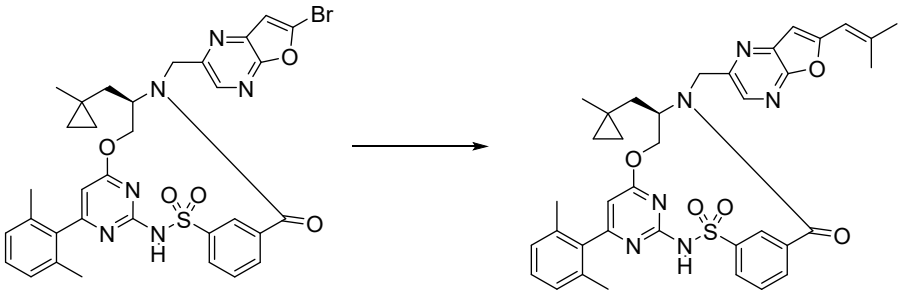


A una solución agitada de (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (70 mg, 0.09849 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1.2 ml) se añadió *n*-butil-litio (2.5 M en hexanos) (100 µL de 2.5 M, 0.2500 mmol) durante 1 min a -78 °C (baño de hielo seco y acetona). Después de agitar la mezcla heterogénea amarilla resultante a esa temperatura durante 30 min, se añadió gota a gota una solución de acetona (20 µl, 0.2724 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (0.2 ml) durante 2 min. Después, se agitó durante 15 min y se eliminó el baño de enfriamiento-acetona seco y se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con ácido acético glacial (70 µl, 1.231 mmol) y se concentró a presión reducida. El residuo se recogió en DMSO (2 ml) y se purificó por cromatografía de fase inversa preparativa (acetonitrilo 10-99 % en agua durante 20 min, sin modificador). Las diversas fracciones se recogieron y se secaron para proporcionar cuatro compuestos como sólidos de color blanco. La primera que eluyó de la columna fue (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (3.8 mg, 8 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.94 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.85 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.18 (dd, *J* = 14.6, 10.4 Hz, 1H), 0.54 (s, 3H), 0.50 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.24 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.15 - 0.08 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 492.18314, encontrada 493.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos. El segundo componente fue (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-(1-hidroxi-1-metil-etil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4.8 mg, 7 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.78 - 7.71 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.65 (s, 6H), 1.58 (dd, *J* = 15.3, 9.6 Hz, 1H), 0.51 (s, 3H), 0.40 (dt, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H), 0.26 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 682.2573, encontrada 683.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 165.0 minutos. El tercer compuesto eluido fue el producto (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-(furo[2,3-*b*]pirazin-2-

ilmetil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (9 mg, 14 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 3H), 6.29 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.55 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.2, 9.7 Hz, 1H), 0.51 (s, 3H), 0.41 (dt, *J* = 9.4, 4.7 Hz, 1H), 0.26 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.2, 4.8 Hz, 1H), 0.07 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 624.2155, encontrada 625.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos. Un cuarto compuesto se aisló impuro y se mantuvo separado. (11*R*)-12-[[6-(1,3-dihidroxi-1,3-dimetil-butil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (3 mg, 4 %) ESI-MS *m/z* calc. 740.2992, encontrada 741.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 110: Preparación del compuesto IV-17 y el compuesto IV-24

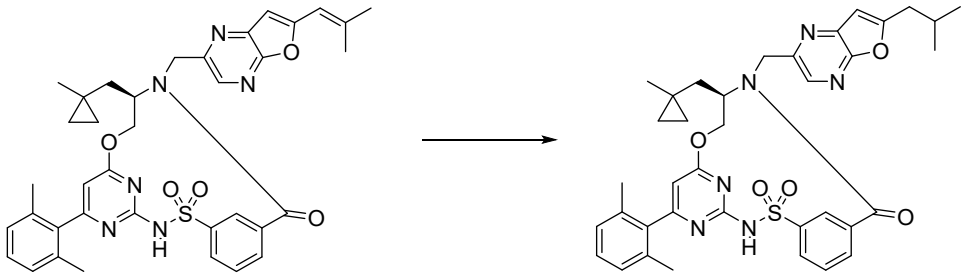
Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-12-[[6-(2-metil-prop-1-enil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraza-triciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-17)



En un vial de 4 ml, (11*R*)-12-[(6-bromofuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (40 mg, 0.05685 mmol) y trifluoro(2-metilprop-1-enil)boranuida (sal de potasio) (12 mg, 0.07407 mmol) se combinaron en etanol (800 µl). trietilamina (50 µl, Se añadió 0.3587 mmol) seguido de la adición de [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, en complejo con diclorometano (5 mg, 0.006123 mmol). El vial se tapó bajo gas nitrógeno y se agitó a 80 °C durante 1.5 horas. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15

minutos) proporcionó (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-12-[[6-(2-metilprop-1-enil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (15 mg, 38 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos. ; método de LC A.

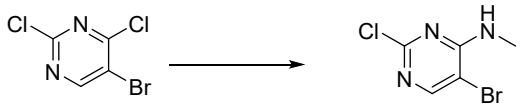
Etapa 2: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[(6-isobutilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-24)



En un matraz de fondo redondo, se disolvió (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-12-[[6-(2-metilprop-1-enil)furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (12 mg, 0.01768 mmol) en etanol (6 ml) y DCM (1 ml). Bajo nitrógeno, se añadió paladio (5 mg, 0.004698 mmol) (10 % en peso sobre carbono, degussa, húmedo). La mezcla de reacción se agitó bajo un balón de gas hidrógeno durante la noche. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(6-isobutilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (5 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.20 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 15.1, 10.0 Hz, 1H), 1.03 (d, *J* = 1.1 Hz, 6H), 0.49 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.16 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - 0.00 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 680.2781, encontrada 681.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos. Método de LC A.

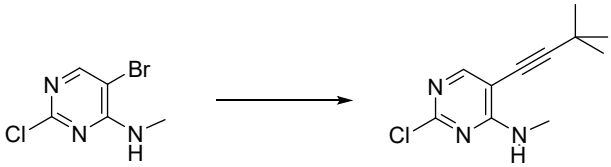
Ejemplo 111: Preparación del compuesto IV-35

Etapa 1: 5-Bromo-2-cloro-*N*-metil-pirimidin-4-amina



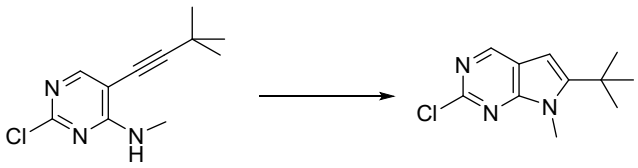
A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (16 g, 70.214 mmol) en metanol (130 ml) se añadió gota a gota metilamina en etanol (461.54 mg, 1.85 ml de 33 % p/p, 4.9041 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo se solubilizó con acetato de etilo (100 ml). La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml) y una solución acuosa saturada de NaCl (100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, se concentró a presión reducida y se recristalizó en heptano y acetato de etilo. El sólido se filtró en el embudo de Buchner, se enjuagó con heptano y se secó a alto vacío para dar 5-bromo-2-cloro-*N*-metil-pirimidin-4-amina (13.7 g, 86 %) como un sólido cristalino blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.10 (s, 1H), 5.62 (br. s, 1H), 3.09 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H) ESI-MS m/z calc. 220.9355, encontrada 222.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 2-Cloro-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-*N*-metil-pirimidin-4-amina



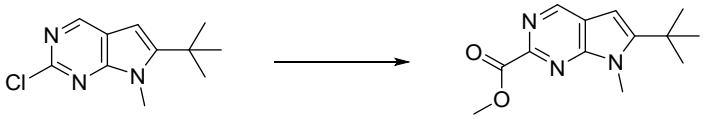
Se solubilizó 5-Bromo-2-cloro-*N*-metil-pirimidin-4-amina (8.459 g, 36.122 mmol) en THF (80 ml) y se añadió trietilamina (80 ml) gota a gota a la solución. Se añadieron CuI (340 mg, 1.7852 mmol) y clorhidrato de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (1.27 g, 1,8094 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y se añadió 3,3-dimetil-1-butino (3.6018 g, 5.4 ml, 43.848 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 horas a 50 °C. La reacción se diluyó en acetato de etilo (200 ml) y se filtró sobre una almohadilla de celite. Después, el celite se enjuagó con acetato de etilo (100 ml). El filtrado se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía flash inversa (gradiente: acetonitrilo en solución acuosa de ácido fórmico 0.1 %, 5 a 80 %, 12 CV) para proporcionar 2-cloro-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-*N*-metil-pirimidin-4-amina (5.725 g, 57 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.00 (s, 1H), 5.54 (br. s, 1H), 3.08 (d, *J* = 4.9 Hz, 3H), 1.33 (s, 9H) como un sólido amarillo ESI-MS m/z calc. 223.0876, encontrada 224.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: 6-*terc*-butil-2-cloro-7-metil-pirrolo[2,3-b]pirimidina



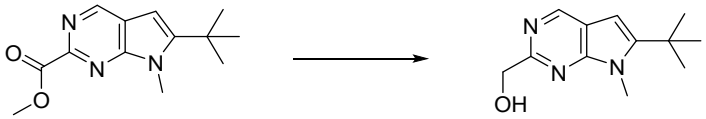
A una solución de 2-cloro-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-*N*-metil-pirimidin-4-amina (5.725 g, 20.422 mmol) en THF (140 ml) se añadió TBAF en THF (61 ml de 1 M, 61.000 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 65 °C. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía flash inversa en gel de sílice (gradiente: acetonitrilo al 0 al 80 % en solución acuosa de ácido fórmico, 12 CV). Las fracciones puras se concentraron a presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml). Después, la capa orgánica se secó bajo sulfato de sodio y se evaporó a presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-2-cloro-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.166 g, 91 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 1.48 (s, 9H) ESI-MS m/z calc. 223.0876, encontrada 220.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo



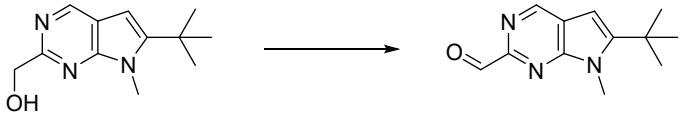
A una solución agitada de 6-*terc*-butil-2-cloro-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.166 g, 18.604 mmol) y trietilamina (5,8080 g, 8 ml, 57.397 mmol) en metanol (45 ml) en atmósfera de nitrógeno se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), complejo con diclorometano (3.34 g, 4.0899 mmol). Se burbujeó nitrógeno durante 15 minutos a la mezcla y la reacción se agitó durante toda la noche a 100 °C bajo 60 psi de monóxido de carbono. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo al 5 a 60 % en heptanos; 15 CV) y los volátiles se concentraron a presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo (3.05 g, 66 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.07 (s, 3H),1.51 (s, 9H) ESI-MS m/z calc. 247.1321, encontrada 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metanol



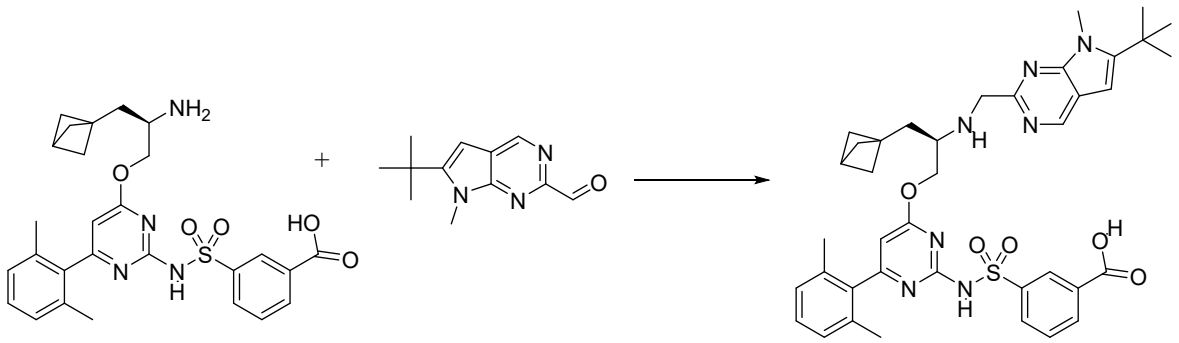
A una solución de 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carboxilato de metilo (3.05 g, 12.260 mmol) en MeOH (60 ml) se añadió $NaBH_4$ (2.32 g, 61.323 mmol) a 0 °C. Después de una hora de agitación, se añadió $NaBH_4$ (578 mg, 15.278 mmol). Después de dos horas, se añadió $NaBH_4$ (584 mg, 15.436 mmol). Después de tres horas, se añadió $NaBH_4$ (574 mg, 15.172 mmol). Después de cuatro horas, se añadió $NaBH_4$ (587 mg, 15.516 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se inactivó con agua (200 ml), se concentró a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida (de 0 a 60 % de acetato de etilo en heptano, 12 CV) para proporcionar (6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metanol (1.697 g, 63 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.89 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 219.1372, encontrada 220.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.22 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído



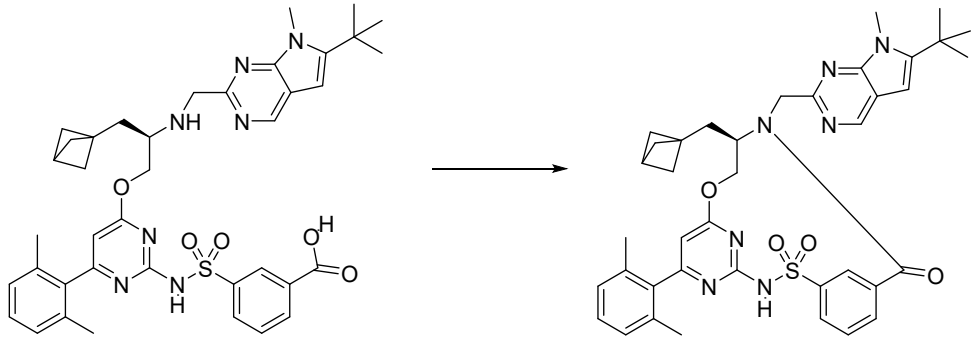
A una solución de (6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metanol (1.597 g, 7.2755 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C se añadió periodinano de Dess-Martin (4.63 g, 10.916 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio (10 %, 150 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de NaOH (1N, 300 ml) y salmuera (300 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina-2-carbaldehído (1.57 g, 98 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.52 (s, 9H) ESI-MS m/z calc. 217.1215, encontrada 218.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.01 minutos ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.15 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 1.52 (s, 9H). Método de LC K.

Etapa 7: 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-Biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico ácido



A vial de 20 ml se cargó bajo nitrógeno con 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico ácido (sal de clorhidrato) (70 mg, 0.1127 mmol), 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carbaldehído (24.8 mg, 0.1141 mmol), DCM anhidro (0.57 ml) y ácido acético (9.7 µL, 0.1706 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (39.3 µL, 0.2256 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (144.0 mg, 0.6794 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 4 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y se filtró la solución resultante. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (55.2 mg, 64 %) como un sólido amarillo-marrón. ESI-MS *m/z* calc. 723.3203, encontrada 724.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.45 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: (11*R*)-11-(1-Biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-35)

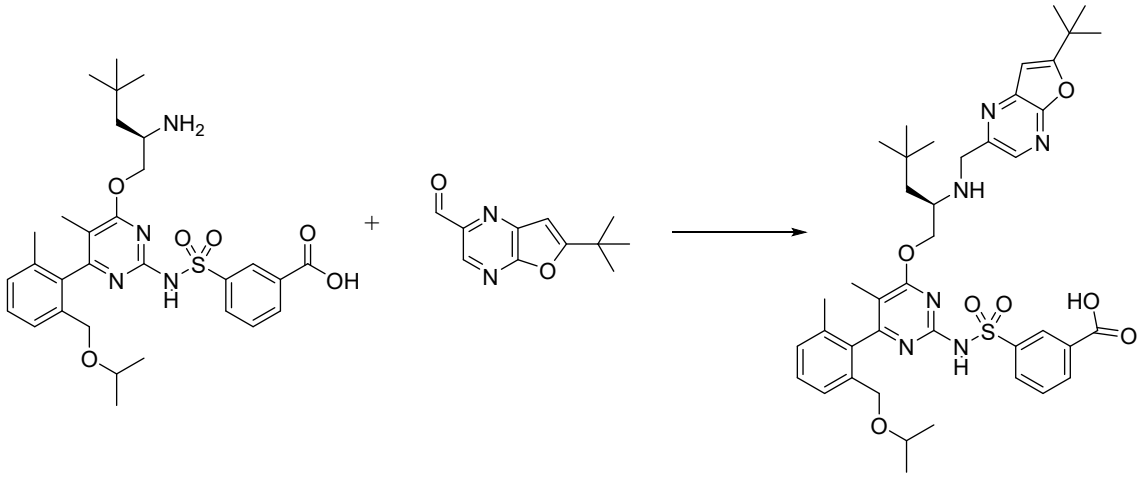


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (55.2 mg, 0.07260 mmol) se combinó con CDMT (19.8 mg, 0.1128 mmol) en DMF (7.3 ml) y se

enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (24.0 µL, 0.2183 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2x25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (13.9 mg, 27 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 17.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.82 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 7H), 1.84 (dd, *J* = 15.6, 3.3 Hz, 1H), 1.62 (s, 6H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 705.30975, encontrada 706.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 112: Preparación del compuesto IV-40

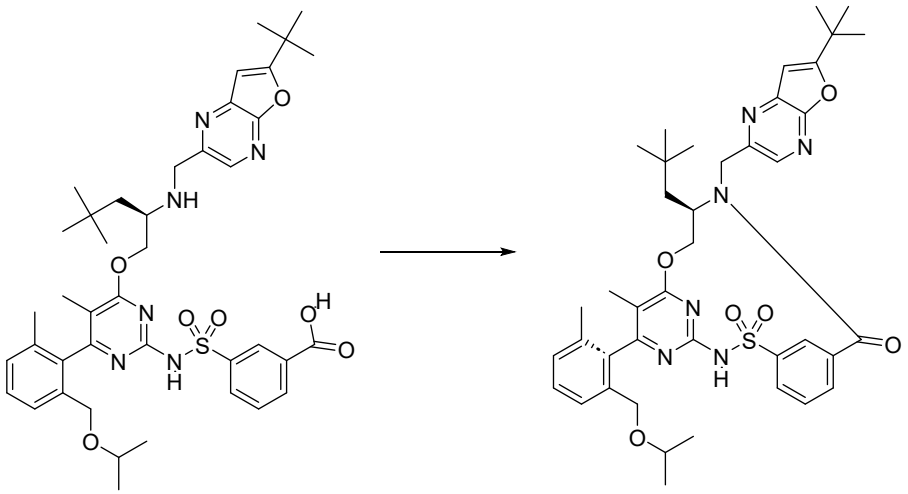
Etapa 1: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.08049 mmol) se combinó con 6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (18.5 mg, 0.09059 mmol) en DCM (0.5 ml). Se añadió

AcOH (10 µl, 0.1758 mmol) y después de agitar durante 10 minutos a temperatura ambiente la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua helada. Se añadió DIPEA (50 µl, 0.2871 mmol) seguido por triacetilborohidruro de sodio (110 mg, 0.5190 mmol) 20 minutos más tarde. Se continuó agitando a 0 ºC durante 90 minutos. La mezcla de reacción se inactivó después con 0.3 ml de HCl 3 M (acuoso) después se diluyó con metanol y DMSO hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. Después se filtró y purificó mediante HPLC preparativa (1-99 % ACN en agua, modificador HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (36.7 mg, 56 %). ESI-MS *m/z* calc. 772.3618, encontrada 773.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.64 minutos; método de LC B.

Etapa 2: (5*P*,11*R*)-12-({6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il}metil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-{2-metil-6-[(propan-2-iloxi)metil]fenil}-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto IV-40)

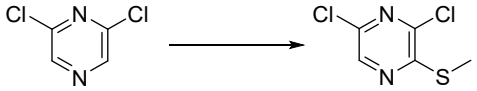


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-4,4-dimetil-pentoxi]-6-[2-(isopropoximetil)-6-metil-fenil]-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (36.7 mg, 0.04534 mmol) se combinó con CDMT (10.5 mg, 0.05981 mmol) en DMF (3 ml) y se añadió *N*-metilmorfolina (30 µL, 0.2729 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas. En este momento los volátiles se eliminaron mediante evaporación giratoria. El residuo resultante se disolvió en metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl) para dar (5*P*,11*R*)-12-({6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il}metil)-11-(2,2-dimetilpropil)-7-metil-6-{2-metil-6-[(propan-2-iloxi)metil]fenil}-9-oxa-2λ^6-tia-

3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaeno-2,2,13-triona (8.1 mg, 23 %) como el segundo isómero (pico 2) a eluir. ESI-MS *m/z* calc. 754.35126, encontrada 755.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.24 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39 - 7.31 (m, 2H), 7.19 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 4.24 - 4.17 (m, 1H), 3.51 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.62 (s, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.85 - 1.83 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.54 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.62 (s, 9H).

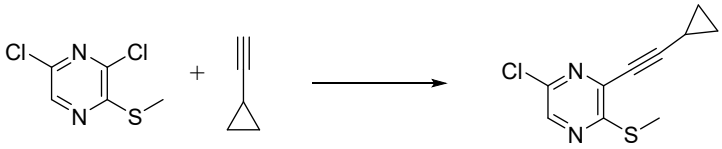
Ejemplo 113: Preparación del compuesto IV-42

Etapa 1: 3,5-Dicloro-2-metilsulfanil-pirazina



A una solución de 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (4.1850 g, 5.0 ml, 29.627 mmol) en THF (60 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi en hexanos (11.8 ml de 2.5 M, 29.500 mmol) a - 20 °C bajo nitrógeno. La solución se agitó durante 30 min a 0 °C. A la solución de LTMP preparada previamente, se añadió gota a gota 2,6-dicloropirazina (3.75 g, 24.668 mmol) a -78 °C en THF (45 ml). Después de 30 minutos de agitación a -78 °C, se añadió dimetildisulfuro (6.7990 g, 6.5 ml, 72.177 mmol) en THF (30 ml) a -78 °C. Después de agitar la mezcla durante 1 h a -78 °C, la hidrólisis se realizó con agua (20 ml) a -78 °C. La capa acuosa se extrajo después dos veces con AcOEt (2 x 20 ml). Después del secado sobre sulfato de sodio, filtración y evaporación del solvente, el residuo se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho de C_{18} de 275 g con un gradiente de MeCN en agua ácida (contiene ácido fórmico al 0.1 % p/p) (5 % para 3 CV y después al 100 % sobre 15CV) para dar 3,5-dicloro-2-metilsulfanil-pirazina (1.44 g, 17 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 2.56 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 193.9472, no se encontró ionización; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC I.

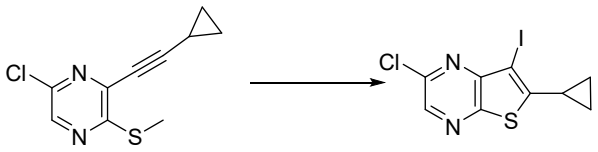
Etapa 2: 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-2-metilsulfanil-pirazina



A una solución de 3,5-dicloro-2-metilsulfanil-pirazina (1.44 g, 5.2486 mmol) en trietilamina desgasificada (14 ml) se añadió CuI (50 mg, 0.2625 mmol) y cloruro de

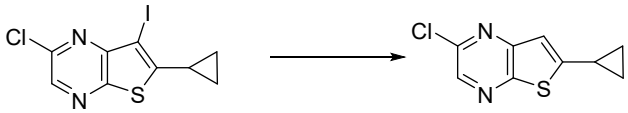
bis(trifenilfosfino)paladio(II) (185 mg, 0.2636 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió etinilciclopropano (421.74 mg, 0.54 ml, 6.3802 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 horas a 90 °C. La temperatura se redujo a RT y después se añadió una nueva cantidad de etinilciclopropano (101.53 mg, 0.13 ml, 1.5360 mmol). La mezcla se agitó durante 1.5 horas a 90 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), después la solución se filtró en una almohadilla de Celite y la almohadilla se enjuagó con EtOAc (200 ml). El filtrado se lavó con agua (3 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó de 0 % a 20 % de acetato de etilo en heptanos para dar 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-2-metilsulfanil-pirazina (350 mg, 27 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.03 - 0.96 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 224.0175, encontrada 225.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: 2-Cloro-6-ciclopropil-7-iodo-tieno[2,3-b]pirazina



A una solución de 5-cloro-3-(2-ciclopropiletinil)-2-metilsulfanil-pirazina (350 mg, 1.5576 mmol) en DCM (70 ml) se añadió yodo (791 mg, 3.1165 mmol). La reacción se agitó a TA durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con tiosulfato de sodio saturado (20 ml) y se extrajo con DCM (45 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida para dar 2-cloro-6-ciclopropil-7-yodo-tieno[2,3-*b*]pirazina (496 mg, 83 %) como un sólido amarillo crudo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 2.53 - 2.46 (m, 1H), 1.38 - 1.32 (m, 2H), 1.06 - 1.01 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 335.8985, encontrada 336.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC I.

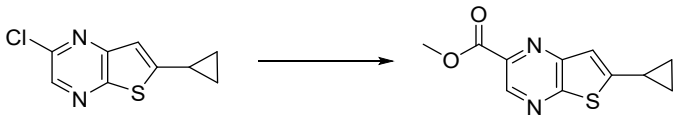
Etapa 4: 2-cloro-6-ciclopropil-tieno[2,3-b]pirazina



Se añadieron Pd $(PPh_3)_2Cl_2$ (52 mg, 0.0741 mmol) y trietilamina (450.12 mg, 0.62 ml, 4.4483 mmol) a una solución de 2-cloro-6-ciclopropil-7-yodo-tieno[2,3-*b*]pirazina (496 mg, 1.2880 mmol) y ácido fórmico (146.40 mg, 0.12 ml, 3.1809 mmol) en DMF (15 ml). La mezcla resultante se calentó a 60 °C durante 12 h. El residuo se diluyó en éter dietílico (75 ml) después se lavó con agua (2 x 15 ml), salmuera (15 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a

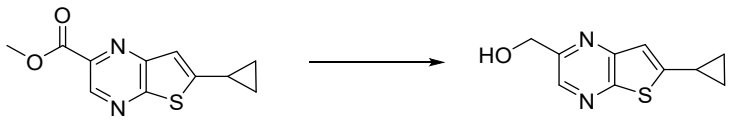
alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó de 0 % a 20 % de acetato de etilo en heptanos para dar 2-cloro-6-ciclopropil-tieno[2,3-*b*]pirazina (171 mg, 44 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.08 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 2.33 - 2.23 (m, 1H), 1.28 - 1.21 (m, 2H), 1.01 - 0.95 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 210.0018, encontrada 211.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: 6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



En un tubo sellado, una solución de 2-cloro-6-ciclopropil-tieno[2,3-*b*]pirazina (171 mg, 0.8116 mmol) en metanol (4 ml) se mezcló con trietilamina (166.98 mg, 0.23 ml, 1.6502 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno después de añadir 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno paladio(II) cloruro, en complejo con diclorometano (34 mg, 0.0416 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de monóxido de carbono (50 psi). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C, después se enfrió a 25 °C. La mezcla se purgó con nitrógeno y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con acetato de etilo (35 ml) y agua (15 ml) Las capas se separaron. Extraer con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas se combinaron después se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó de 10 % a 40 % de acetato de etilo en heptanos para dar 6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo (108 mg, 54 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 7.29 - 7.27 (solapado con solvente, m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 1.30 - 1.23 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 234.0463, encontrada 235.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos. Método de LC I.

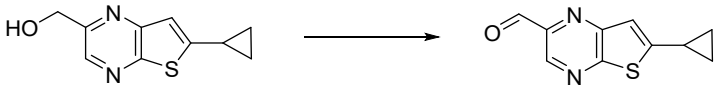
Etapa 6: (6-ciclopropiltieno[2,3-b]pirazin-2-il)metanol



A una solución de metilo 6-ciclopropiltieno[2,3-*b]*pirazin-2-carboxilato (108 mg, 0.4610 mmol) en metanol (3 ml) a TA se añadió borohidruro de litio (26 mg, 1.1935 mmol). La reacción se agitó a TA durante 4 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua (1 ml). La reacción se diluyó con agua (10 ml) después se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y después se secaron en sulfato de sodio, se filtraron

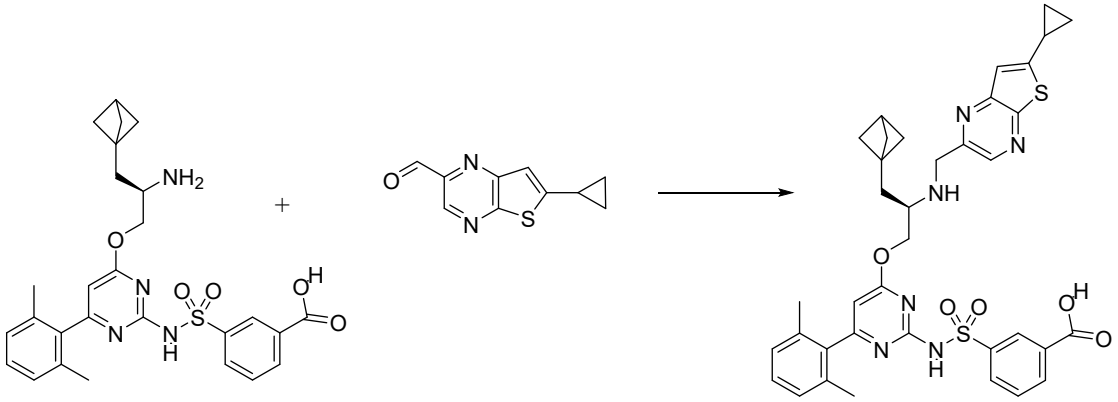
y se concentraron al alto vacío para dar (6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (97 mg, 97 %) como un sólido de color beige. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.33 - 2.21 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (solapado con solvente, m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 206.0514, encontrada 207.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos. Método de LC I.

Etapa 7: 6-Ciclopropiltieno[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



A una solución de (6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-il)metanol (97 mg, 0.4703 mmol) en DCM (3 ml) a 0 ˚C se añadió peryodinano de Dess-Martin (300 mg, 0.7073 mmol). La reacción se agitó a TA durante dos horas. La reacción se inactivó con una mezcla 1:1 (4 ml) de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se agitó durante 15 minutos y después se diluyó en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó después se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en el cartucho de gel de sílice, que eluyó de 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para dar 6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (60 mg, 61 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 2.39 - 2.26 (m, 1H), 1.35 - 1.23 (m, 2H), 1.10 - 0.96 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 204.0357, encontrada 205.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.58 minutos. Método de LC F.

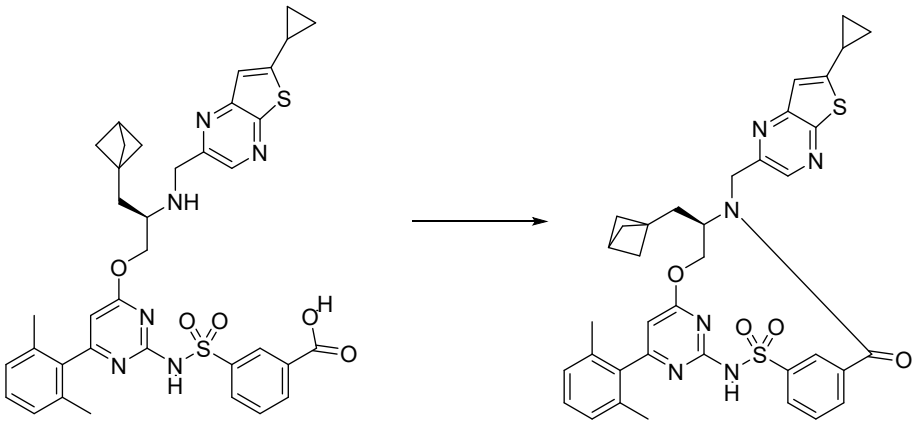
Etapa 8: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropiltieno[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.04024 mmol) se combinó con 6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (9.1 mg, 0.04455 mmol) en DCM y AcOH (6 µL,

0.1055 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Después se añadió DIPEA (20 µl, 0.1148 mmol) y después de 15 minutos se añadió triacetilborohidruro de sodio (aproximadamente 50.93 mg, 0.2403 mmol), y la reacción se agitó durante 90 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó después con 0.3 ml de HCl 3 M y después se diluyó con DMSO y metanol hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se filtró después y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 61 %).ESI-MS *m/z* calc. 710.2345, encontrada 711.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.59 minutos; método de LC B.

Etapa 9: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclopropiltieno[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-42)

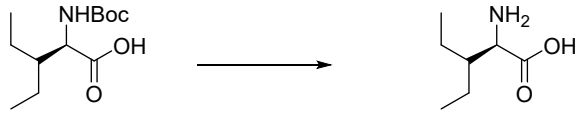


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 0.02676 mmol) se combinó con CDMT (6 mg, 0.03417 mmol) en DMF anhidro (3 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (20 µL, 0.1819 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[(6-ciclopropiltieno[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (10.2 mg, 54 %). ESI-MS *m/z* calc. 692.22394, encontrada 693.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* =

7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 10.8, 3.4 Hz, 1H), 5.34 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.24 (ddd, *J* = 13.3, 8.4, 4.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.7, 3.1 Hz, 1H), 1.60 - 1.55 (m, 6H), 1.25 - 1.13 (m, 2H), 1.04 - 0.92 (m, 2H).

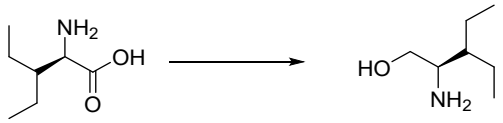
Ejemplo 114: Preparación del compuesto IV-48

Etapa 1: ácido (2*R*)-2-amino-3-etil-pentanoico



El ácido (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-etil-pentanoico (250 mg, 1.019 mmol) se disolvió en HCl (aproximadamente 2.548 ml de 4 M, 10.19 mmol) (en dioxano) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La mezcla de reacción se diluyó después con DCM y hexanos y los volátiles se evaporaron. Se añadieron DCM y hexanos una segunda vez y este proceso se repitió para dar como un sólido blanco, ácido (2*R*)-2-amino-3-etil-pentanoico (sal de clorhidrato) (189 mg, 92 %) ESI-MS *m/z* calc. 145.11028, encontrada 146.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.2 minutos; método de LC B.

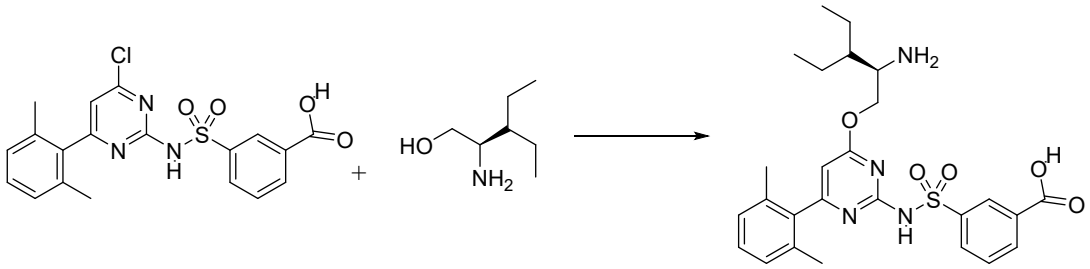
Etapa 2: (2*R*)-2-Amino-3-etil-pentan-1-ol



A una solución de ácido (2*R*)-2-amino-3-etil-pentanoico (sal de clorhidrato) (189 mg, 0.9884 mmol) en tetrahidrofurano (1.795 ml) se añadió un complejo de borano tetrahidrofurano (4 ml de 1 M, 4.000 mmol) a 0 °C gota a gota. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante el tiempo indicado. La reacción se inactivó con adición lenta de metanol (30 ml) y después se coevaporó con metanol (3 x 50 ml) y DCE (1 x 5 ml). El material crudo se suspendió después en DCM (50 ml) y se acidificó con HCl (1.5 ml de 4 M, 6.000 mmol) en dioxano para dar (2*R*)-2-amino-3-etil-pentano-1-ol (sal de clorhidrato) (163 mg, 98 %) ESI-MS *m/z* calc. 131.13101, se encontró 132.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.36 minutos; la pureza final se determinó mediante UPLC de fase inversa mediante el uso de una columna Acquity UPLC BEH C_{18} (30 × 2.1 mm, partícula de 1.7 µm) fabricada por Waters (pn: 186002349), y un recorrido de gradiente doble de fase móvil B del 1-30 % durante 0.9 minutos, con una rampa de 0.1 minutos al 99 %, una retención de 0.1 minutos al 99 % y una rampa de 0.1 minutos al 1 %. Fase móvil A = H_20 (TFA al

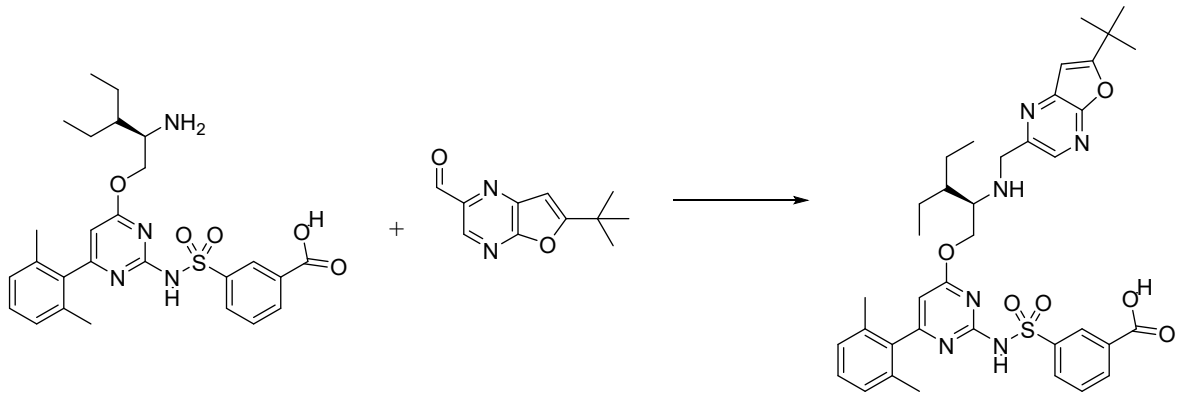
0.05 %). Fase móvil B = acetonitrilo (TFA 0.035 %). Régimen de flujo = 1.5 ml/min, volumen de inyección = 2 µl y temperatura de la columna = 60 °C.

Etapa 3: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



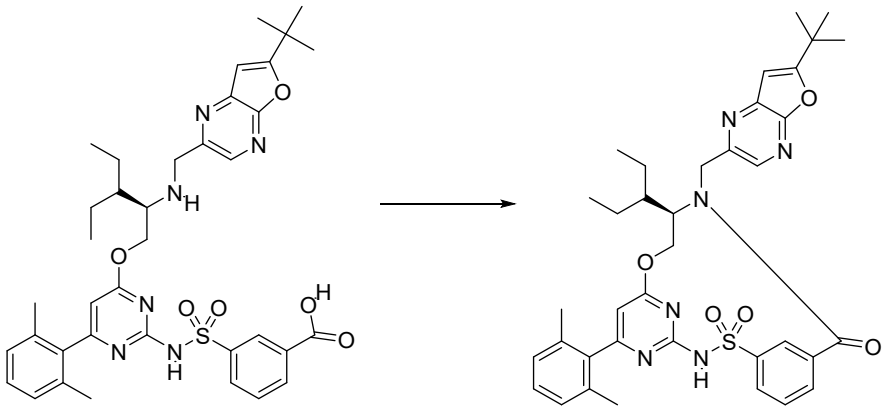
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (300 mg, 0.7179 mmol) se combinó con (2*R*)-2-amino-3-etil-pentan-1-ol (sal de clorhidrato) (132 mg, 0.7872 mmol) en THF (1.8 ml) y se agitó durante 5 minutos. Después se añadió *terc*-butóxido de sodio (350 mg, 3.642 mmol) en una porción, y la mezcla de reacción se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. La temperatura se aumentó a 45 °C durante 30 minutos, después la reacción se enfrió a temperatura ambiente y se separó entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo unas 2x adicionales con acetato de etilo. Después, la capa acuosa se diluyó con salmuera y se extrajo 2x adicionales con acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (391.9 mg, 91 %), que se usó sin más purificación. ESI-MS *m/z* calc. 512.20935, encontrada 513.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.48 minutos; método de LC B.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.05027 mmol) se combinó con 6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (11.3 mg, 0.05533 mmol) en DCM y AcOH (6 µL, 0.1055 mmol). Después de agitar durante 15 minutos a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de hielo. Después se añadió DIPEA (25 µl, 0.1435 mmol) y después de 15 minutos se añadió triacetilborohidruro de sodio (70 mg, 0.3303 mmol), y la reacción se agitó durante 90 minutos a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó después con 0.3 ml de HCl 3 M después se diluyó con DMSO y metanol hasta que la mezcla de reacción se volvió homogénea. La mezcla de reacción se filtró después y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24.6 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 700.3043, encontrada 701.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.61 minutos; método de LC B.

Etapa 5: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-etilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]-nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-48)

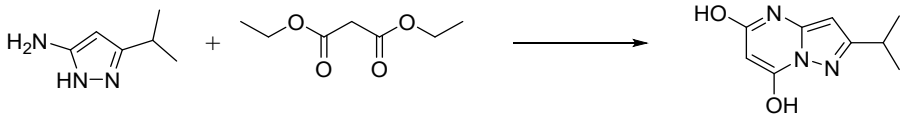


El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-etil-pentoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24.6 mg, 0.03336 mmol) se combinó con CDMT (7.5 mg, 0.04272 mmol) en DMF anhidro (3 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (25 µL, 0.2274 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-etilpropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4,6,8(19),14,16-hexaen-13-ona (12.2 mg, 52 %). ESI-

MS *m/z* calc. 682.29376, encontrada 683.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (dd, *J* = 12.0, 4.2 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.17 (ddd, *J* = 11.6, 7.3, 4.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.23 - 1.16 (m, 1H), 0.77 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 0.48 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

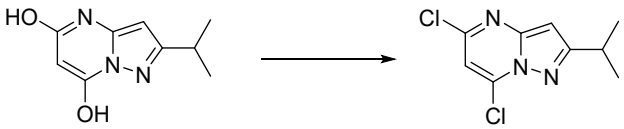
Ejemplo 115: Preparación del compuesto IV-49

Etapa 1: 2-Isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5,7-diol



Se añadió sodio (1.47 g, 63.941 mmol) en etanol (128 ml). La solución se agitó a TA hasta completar la disolución. Se añadió malonato de dietilo (2.9540 g, 2.8 ml, 18.443 mmol) a la solución de étóxido de sodio y después 3-isopropil-1*H*-pirazol-5-amina (2 g, 11.984 mmol) y esta solución se calentó en reflujo durante toda la noche. Después del enfriamiento a TA, se añadió una solución acuosa de HCl (5N, 12 ml) hasta que se obtuvo pH = 5. Los volátiles se retiraron después a presión reducida y el residuo se secó al alto vacío para proporcionar 2-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol como un sólido de color beige. ESI-MS m/z calc. 193.0851, encontrada 194.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.15 minutos. Método de LC I.

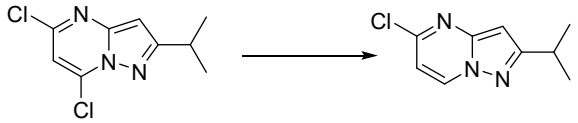
Etapa 2: 5,7-Dicloro-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina



Al crudo 2-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5,7-diol (2.32 g, 12.008 mmol) se añadió $POCl_3$ (59.220 g, 36 ml, 386.22 mmol) y *N,N*-dimetilanilina (3.9196 g, 4.1 ml, 32.345 mmol) y la mezcla resultante se sometió a reflujo durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió en hielo y se agitó una hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y la fase orgánica resultante se lavó con agua (2 x 75 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 5,7-dicloro-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2.32 g, 72 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz,

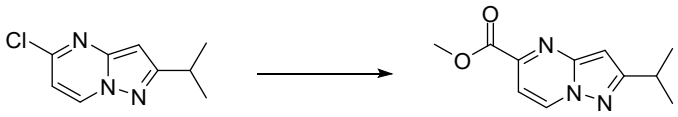
DMSO-d_6) δ 7.55 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 1.31 (d, J = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 229.0174, encontrada 230.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: 5-cloro-2-isopropil-pirazolo [1,5-a]pirimidina



A una solución de 5,7-dicloro-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (2.97 g, 12.908 mmol) en ácido acético (62 ml) se añadió zinc en polvo (3.38 g, 0.4739 ml, 51.690 mmol). La mezcla se agitó a TA durante 6 días. El solvente se evaporó a presión reducida y la mezcla de reacción se vertió en agua (150 ml), se inactivó con el sólido de bicarbonato de sodio a pH = 8 y después el producto se extrajo con DCM (3 x 75 ml). La capa orgánica combinada se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó con acetato de etilo de 5 % a 30 % en heptanos para dar 5-cloro-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (331 mg, 13 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 - 8.43 (m, 1H), 6.71 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 3.16 (spt, J = 7.0 Hz, 1H), 1.36 (d, J = 7.1 Hz, 6H). ^{13}C RMN (101 MHz, $CDCl_3$) δ 166.7, 149.8, 147.9, 135.8, 107.8, 93.7, 28.7, 22.5. ESI-MS m/z calc. 195.0563, encontrada 196.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos, método de LC I.

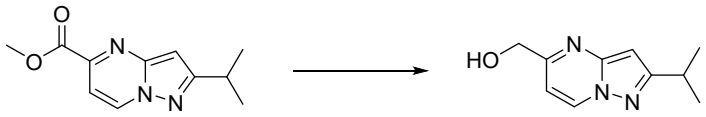
Etapa 4: 2-isopropilpirazolo de metilo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato



En un tubo sellado, una solución de 5-cloro-2-isopropil-pirazolo[1,5-a]pirimidina (745 mg, 3,8078 mmol) en metanol (15 ml) se mezcló con trietilamina (798.60 mg, 1.1 ml, 7.8921 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (156 mg, 0.1910 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de monóxido de carbono (50 psi). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C, después se enfrió a 25 °C. La mezcla se purgó con nitrógeno y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y agua (40 ml). Las capas se separaron y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con agua (50 ml) y salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron, y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en cartucho de gel de sílice, que eluyó en acetato de etilo de 0 % a 60 % en heptanos para dar 2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-

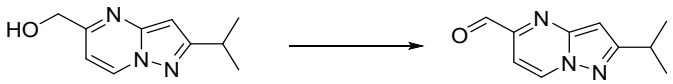
carboxilato de metilo (613 mg, 73 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.23 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 219.1008, encontrada 220.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos, método de LC I.

Etapa 5: (2-Isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metanol



A una solución de 2-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-carboxilato de metilo (613 mg, 2.7960 mmol) en metanol (15 ml) a TA se añadió borohidruro de litio (160 mg, 7.3449 mmol). La reacción se agitó a TA durante 2.5 horas. La reacción se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml). La reacción se diluyó con agua (50 ml) después se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml) después se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a alto vacío. El residuo se purificó por cromatografía en el cartucho de gel de sílice, que eluyó de 50 % a 100 % de acetato de etilo en heptanos seguido de 0 % a 10 % de metanol en acetato de etilo para dar (2-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metanol (118 mg, 21 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.54 (dd, *J* = 7.2, 0.9 Hz, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.78 (d, *J* = 4.9 Hz, 2H), 3.62 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.18 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 191.1059, encontrada 192.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.38 minutos. Método de LC I.

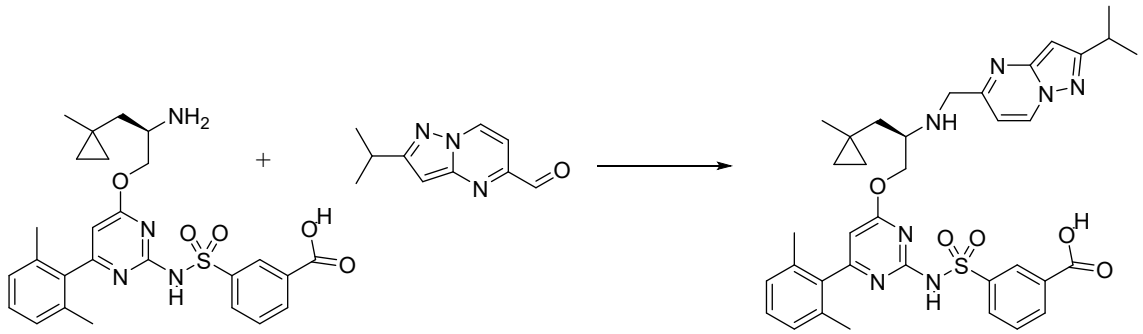
Etapa 6: 2-Isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído



A una solución de (2-isopropilpirazolo[1,5-a]pirimidin-5-il)metanol (118 mg, 0.6171 mmol) en DCM (4 ml) a 0 °C se añadió periodinano de Dess-Martin (393 mg, 0.9266 mmol). La reacción se agitó a TA durante dos horas. La reacción se inactivó con una mezcla 1:1 (4 ml) de solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % y bicarbonato de sodio acuoso saturado. La solución se agitó durante 15 minutos y después se diluyó en EtOAc (50 ml). La fase orgánica se separó después se lavó con agua (10 ml), salmuera (10 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en cartucho de gel de sílice, que eluyó en acetato de etilo de 0 % a 40 % en heptanos. El producto se disolvió en un mínimo de acetonitrilo y agua y se liofilizó durante toda la noche para proporcionar 2-isopropilpirazolo[1,5-

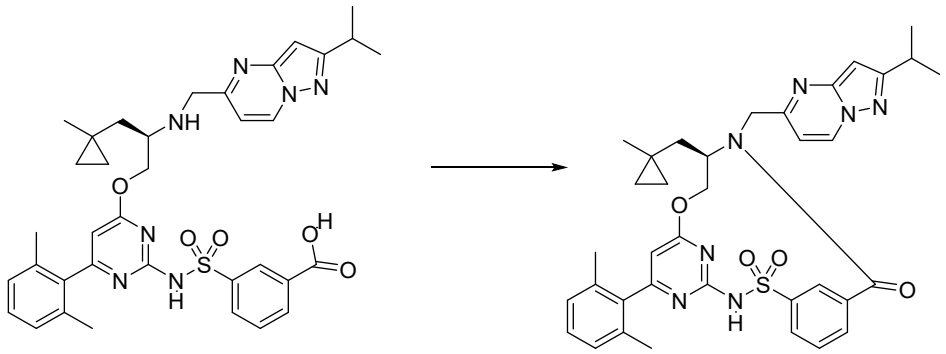
a]pirimidin-5-carbaldehído (68 mg, 58 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.99 (s, 1H), 8.73 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 3.32 - 3.17 (m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 189.0902, encontrada 190.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.89 minutos, método de LC K.

Etapa 7: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (52.8 mg, 0.09651 mmol), 2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-carbaldehído (18.5 mg, 0.09777 mmol), DCM anhidro (0.5 ml) y ácido acético (8.3 µL, 0.1460 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (33.7 µL, 0.1935 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (103 mg, 0.4860 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y se filtró la solución resultante. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44.9 mg, 63 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 683.289, encontrada 684.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.29 minutos. Método de LC A.

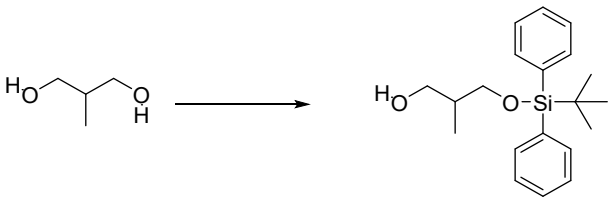
Etapa 8: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[(2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-49)



El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[(2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44.9 mg, 0.06047 mmol) se combinó con CDMT (17.0 mg, 0.09683 mmol) en DMF (6.1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (20.0 µL, 0.1819 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 x 25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropilpirazolo [1,5-a]pirimidin-5-il)metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (18.9 mg, 43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.89 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.17 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 14.9, 2.2 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.3, 10.3 Hz, 1H), 1.37 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.51 (s, 3H), 0.38 - 0.30 (m, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 665.27844, encontrada 666.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC A.

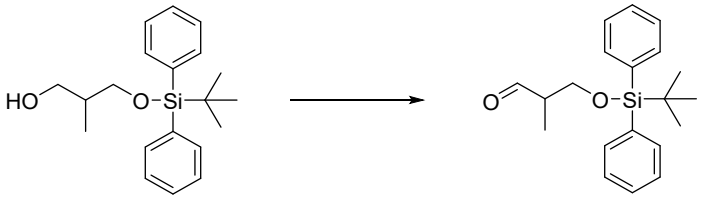
Ejemplo 116: Preparación del compuesto IV-51

Etapa 1: 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propan-1-ol



A una solución de 2-metilpropano-1,3-diol (2 g, 22.192 mmol) en THF seco (40 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión en aceite mineral) (1 g, 60 % p/p, 25.002 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Después se añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (6.5 g, 23.648 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La suspensión se enfrió a 0 °C y agua (25 ml) se añadió lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato de sodio (100 ml), agua (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el crudo 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propan-1-ol (8.2 g, 108 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.66 (m, 4H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 3.77 - 3.57 (m, 4H), 2.51 (br. s, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.10 - 1.04 (m, 9H), 0.84 (d, J = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 328.1859, encontrada 329.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC I.

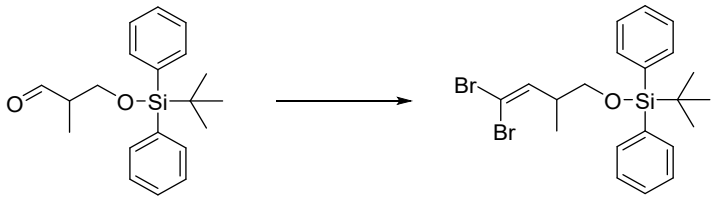
Etapa 2: 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propanal



A una solución agitada de DMSO (5.5050 g, 5 ml, 70.456 mmol) en DCM seco (60 ml) a -78 °C se añadió cloruro de oxalilo (4.3650 g, 3 ml, 34.390 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se añadió una solución de 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propan-1-ol (6 g, 17.588 mmol) en DCM (15 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se añadió trietilamina (9.0750 g, 12.5 ml, 89.683 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió agua (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al *vacío* para proporcionar el crudo 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propanal (6.65 g, 104 %) como un

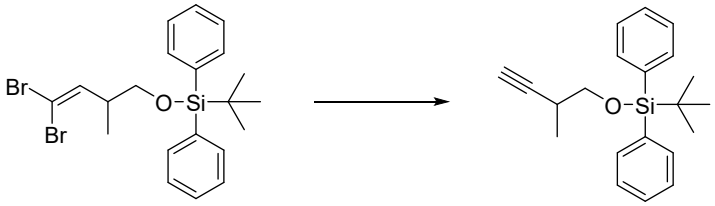
aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.67 - 7.63 (m, 4H), 7.48 - 7.37 (m, 6H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H).

Etapa 3: *terc*-butil-(4,4-dibromo-2-metil-but-3-enoxi)-difenil-silano



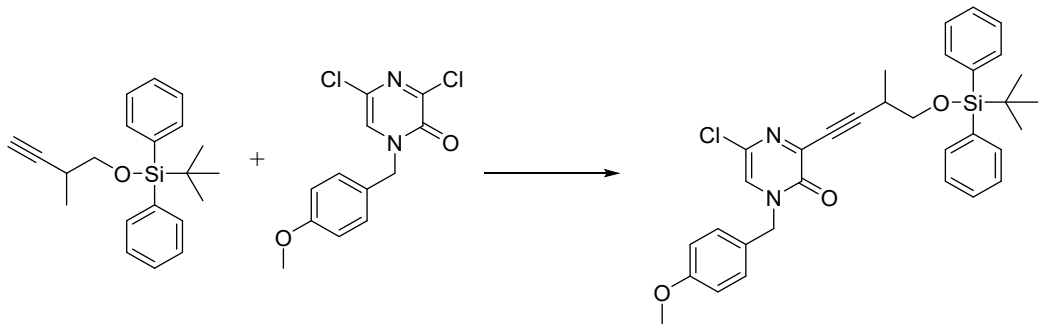
A una solución agitada de 3-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-2-metil-propanal (6.6 g, 18.193 mmol) en DCM (150 ml) a 0 °C se añadió trifenilfosfina (19 g, 72.440 mmol) seguido de la adición lenta de tetrabromuro de carbono (12 g, 36.185 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución se concentró al vacío y la mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, elución con un gradiente de 0 a 5 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación *terc*-butil-(4,4-dibromo-2-metil-but-3-enoxi)-difenil-silano (6.1 g, 66 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.65 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 6H), 6.28 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 1.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Etapa 4: *terc*-butil-(2-metilbut-3-inoxi)-difenil-silano



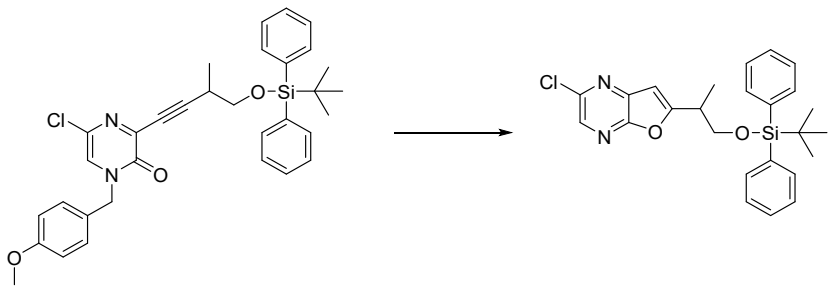
A una solución agitada de *terc*-butil-(4,4-dibromo-2-metil-but-3-enoxi)-difenil-silano (6 g, 11.818 mmol) en THF seco (125 ml) a -78 °C se añadió *n*-BuLi (en solución de hexanos) (12 ml de 2.5 M, 30.000 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 30 minutos. Se añadió agua (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar el *terc*-butil-(2-metilbut-3-inoxi)-difenil-silano crudo (4.3 g, 102 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.67 (m, 4H), 7.45 - 7.38 (m, 6H), 3.78 - 3.71 (m, 1H), 3.58 - 3.52 (m, *J* = 9.5 Hz, 1H), 2.72 - 2.60 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.08 (s, 9H).

Etapa 5: 3-[4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-3-metil-but-1-inil]-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



A una solución agitada de 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (3 g, 9.9956 mmol) en una mezcla de trietilamina (15 ml) y DMF (15 ml) se añadió *terc*-butil-(2-metilbut-3-inoxi)-difenil-silano (5 g, 13.953 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió dicloruro bis(trifenilfosfino)paladio(II) (750 mg, 1.0685 mmol) seguido de yoduro de cobre (380 mg, 1.9953 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La mezcla se agitó a 40 °C durante 30 minutos y después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadieron agua (250 ml) y EtOAc (250 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía instantánea en un cartucho de gel de sílice, elución con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación 3-[4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-3-metil-but-1-inil]-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (4.8 g, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.65 (m, 4H), 7.45 - 7.36 (m, 6H), 7.29 - 7.25 (m, 2H, solapado con $CDCl_3$), 7.11 (s, 1H), 6.93 - 6.87 (m, 2H), 4.99 (s, 2H), 3.89 (dd, *J* = 9.5, 5.4 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.65 (dd, *J* = 9.5, 8.3 Hz, 1H), 3.06 - 2.95 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.07 (s, 9H).

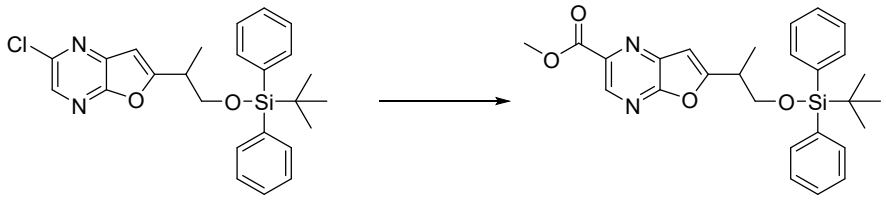
Etapa 6: *terc*-butil-[2-(2-clorofuro[2,3-b]pirazin-6-il)propoxi]-difenil-silano



A una solución agitada de 3-[4-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-3-metil-but-1-inil]-5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (4.8 g, 7.9835 mmol) en DCM (100 ml) se añadió AgOTf (125 mg, 0.4865 mmol) seguido de TFA (9.6200 g, 6.5 ml, 84.369 mmol). La mezcla se agitó 45

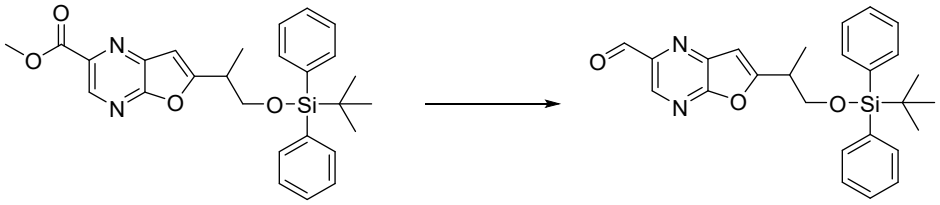
minutos a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0 a 50 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación *terc*-butil-[2-(2-clorofuro[2,3-*b*]pirazin-6-il)propoxi]-difenil-silano (2.85 g, 76 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.18 (s, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.30 (m, 4H), 6.69 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 3.98 - 3.89 (m, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H),1.01 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 450.153, encontrada 451.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos. Método de LC I.

Etapa 7: 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo



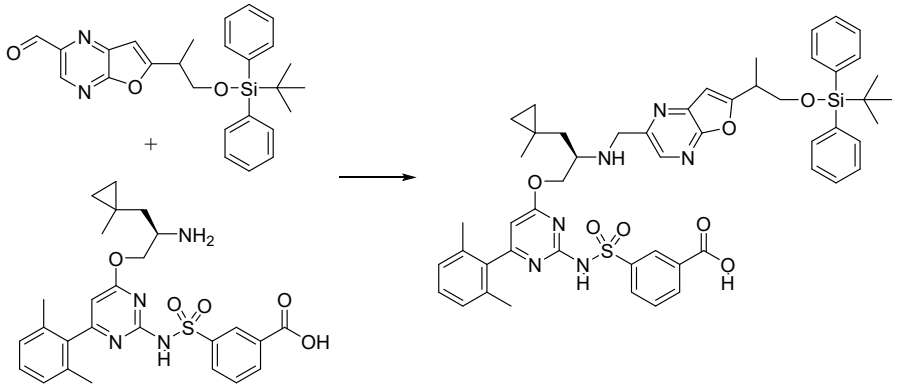
A una solución de *terc*-butil-[2-(2-clorofuro[2,3-*b*]pirazin-6-il)propoxi]-difenil-silano (1.35 g, 2.8674 mmol) en MeOH (25 ml) se añadió trietilamina (726.00 mg, 1 ml, 7.1746 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (125 mg, 0.1531 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 2 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a una presión de monóxido de carbono de 50 psi durante 18 horas. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. Se añadió una solución de EtOAc en heptano (50 %, 500 ml), y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de sílice. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo crudo (1.4 g, 100 %) como un aceite marrón. ESI-MS m/z calc. 474.1975, encontrada 475.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos. Método de LC I.

Etapa 8: 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-carbaldehído



La solución de 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-carboxilato de metilo (500 mg, 1.0524 mmol) en THF seco (10 ml) se agitó a -78 °C durante 15 minutos, después se añadió gota a gota DIBAL-H (solución de cloruro de metileno) (2.5 ml de 1 M, 2.5000 mmol) durante 15 minutos. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas y se inactivó con MeOH (20 ml) y una solución saturada de cloruro de amonio (20 ml). El solvente orgánico se evaporó al vacío y el residuo se diluyó con una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído crudo (495 mg, 102 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.21 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.29 (m, 4H), 6.83 (s, 1H), 4.01 - 3.92 (m, 2H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.01 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 444.1869, encontrada 445.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos. Método de LC I.

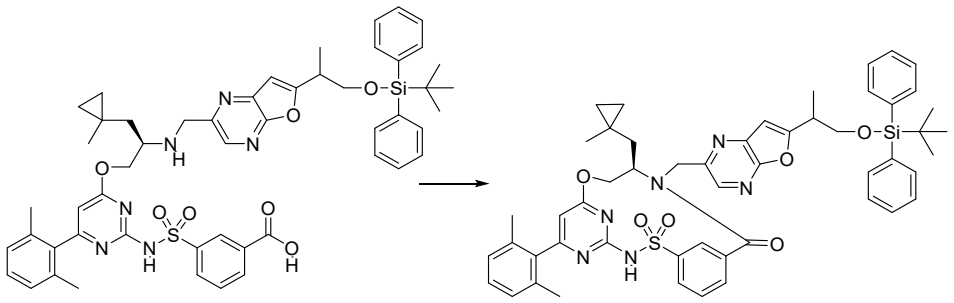
Etapa 9: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de 0 °C de ácido 6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (500 mg, 1.0853 mmol) y 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (500 mg, 0.9131 mmol) en diclorometano seco (50 ml) se añadió triacetiloxiborohidruro de sodio (800 mg, 3.7746 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La reacción se inactivó después a 0 °C mediante la adición de una solución acuosa de ácido clorhídrico (1N, 25 ml) y la mezcla se agitó durante 5 minutos a 0 °C. La mezcla se concentró después al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, que eluyó con un gradiente de 5 a 100 % de

MeCN en agua ácida (0.1 % de ácido clorhídrico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (405 mg, 45 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.33 (br. s, 1H), 12.08 (br. s, 1H), 9.51 (br. s, 2H), 8.47 (s, 2H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.45 (m, 4H), 7.44 - 7.39 (m, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 7.28 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.32 (br. s, 1H), 4.76 - 4.65 (m, 1H), 4.60 (br. s, 2H), 4.43 - 4.28 (m, 1H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.93 - 3.87 (m, 1H), 3.78 (br. s, 1H), 3.41 - 3.27 (solapado con agua, m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.49 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.25 (m, 1H), 0.24 - 0.13 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 938.3857, encontrada 939.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC I.

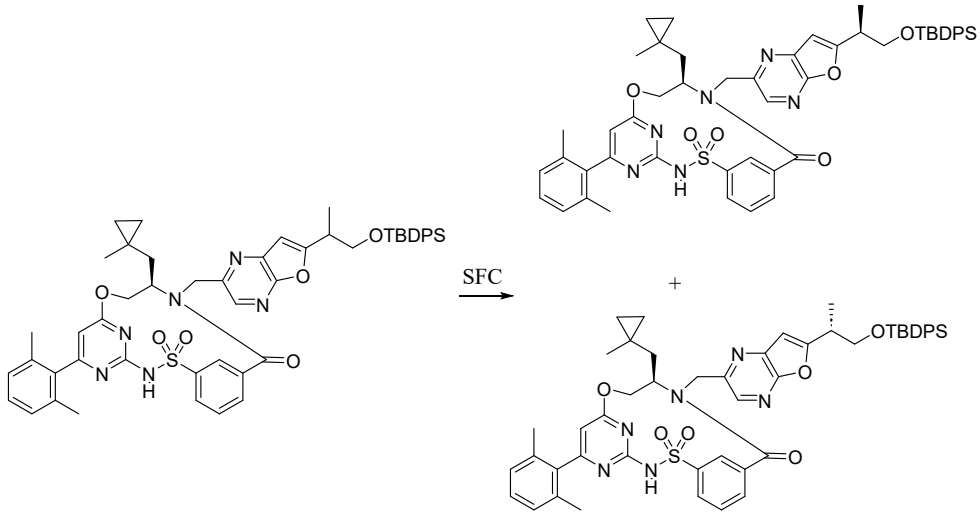
Etapa 10: (11*R*)-12-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



A una solución de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (400 mg, 0.4096 mmol) en DMF (50 ml) a 0 °C se añadió *N*-metilmorfolina (552.00 mg, 0.6 ml, 5.4574 mmol) seguido de 2-cloro-4,6- dimetoxi-1,3,5- triazina (150 mg, 0.8543 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 250 ml) y salmuera (2 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al

vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, que eluyó con un gradiente de 50 a 100 % de MeCN en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó. Después se añadió EtOAc (50 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (1 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío para proporcionar (11*R*)-12-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (280 mg, 70 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 5H), 7.43 - 7.30 (m, 6H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.21 - 4.09 (overlapped with EtOAc, m, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 15.2, 10.0 Hz, 1H), 1.43 (dd, *J* = 10.4, 7.0 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.49 (s, 3H), 0.39 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.16 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - -0.02 (m, 1H). 1 faltante labile proton.

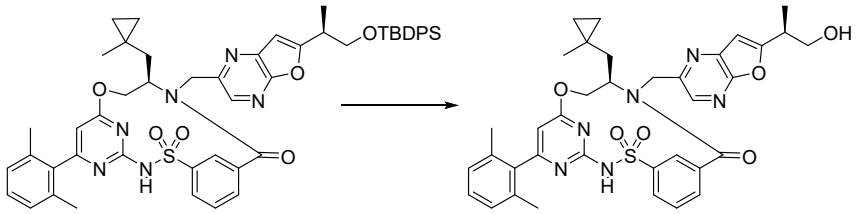
Etapa 11: (11*R*)-12-[[6-[(1*S*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona y (11R)-12-[[6-[(1R)-2-[terc-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



Dos lotes de (11*R*)-12-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (205 mg, 0.2223 mmol) y (11*R*)-12-[[6-[2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b]*pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (38 mg, 0.0412 mmol) se disolvieron en DCM (5 ml). El solvente se concentró al vacío para obtener el producto deseado como una mezcla diastereomérica (209 mg, 86 %) como un aceite incoloro. La mezcla se sometió a separación por SFC quiral (régimen de flujo: 100 ml/min, MeOH al 45 %, columna: celulosa 5-30 mm, temperatura = 40 ˚C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 300 µl). El pico de elución más rápido por SFC dio después de la evaporación hasta la sequedad y liofilización (11*R*)-12-[[6-[(1*S*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b]*pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaenhexaen-13-ona (78 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 - 8.71 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.57 (m, 4H), 7.43 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.31 (m, 4H), 7.22 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.00 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 10.0, 6.4 Hz, 1H), 3.31 - 3.22 (m, 1H), 2.02 (br. s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 1.52 - 1.47 (solapado con agua, m, 1H), 1.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.02 (s, 9H), 0.48 (s, 3H), 0.39 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - -0.02 (m, 1H), (1H faltante, labile proton). ESI-MS m/z calc. 920.3751, sin ionización; tiempo de retención: 5.33 minutos. El pico de elución más lento por SFC dio después de la evaporación hasta la sequedad y liofilización (11*R*)-12-[[6-[(1*R*)-2-[*terc*-butil(difenil) silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (82 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (solapado con impureza, m, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 4H), 7.45 - 7.30 (solapado con impureza, m, 6H), 7.24 - 7.18 (solapado con $CDCl_3$, m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.51 - 4.41 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.19 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 3.98 (dd, *J* = 10.8, 5.9 Hz, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.0, 6.8

Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 1H), 2.04 (solapado con impureza, br. s, 6H), 1.83 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (solapado con impureza, d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.02 (solapado con impureza, s, 9H), 0.47 (s, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - -0.05 (m, 1H), (1H perdido, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 920.3751, sin ionización; tiempo de retención: 5.32 minutos, método de LC J.

Etapa 12: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[[6-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-51)

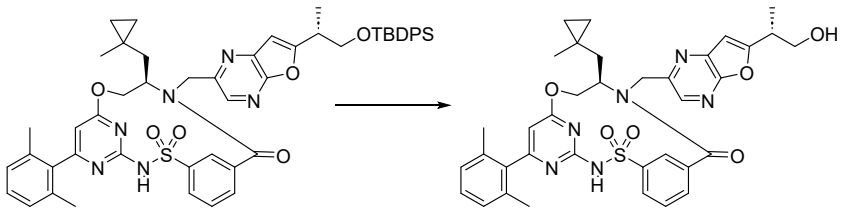


A una solución agitada de (11*R*)-12-[[6-[(1*S*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclo-propil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (58 mg, 0.0629 mmol) en THF anhidro (1 ml) se añadió TBAF (en solución de THF) (0.200 ml de 1 M, 0.2000 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 horas. El solvente se eliminó mediante presión reducida y la mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente 5-100 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío y se coevaporaron con MeCN para proporcionar después de la liofilización (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-[(1*S*)-2-hidroxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (25 mg, 58 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.33 - 3.24 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H), 0.39 - 0.33 (m, 1H), 0.29 - 0.23 (m, 1H), 0.18 - 0.11 (m, 1H), 0.06 - -0.01 (m, 1H), (2H

faltante, labile protons). ESI-MS m/z calc. 682.2574, encontrada 683.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.07 minutos. Método de LC J.

Ejemplo 117: Preparación del compuesto IV-52

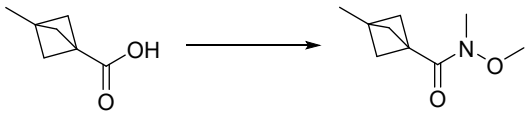
Etapa 1: (11*R*)-6-(2,6-Dimetilfenil)-12-[[6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metil-etil]furo[2,3-b]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-52)



A una solución agitada de (11*R*)-12-[[6-[(1*R*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (60 mg, 0.0630 mmol) en THF seco (0.7 ml) se añadió TBAF (en solución de THF) (0.2 ml de 1 M, 0.2000 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla se evaporó a presión reducida y se purificó mediante cromatografía rápida inversa (gradiente: 5 a 95 % de MeCN en una solución acuosa de ácido fórmico (0.1 % v/v), 12 CV) la fracción purificada se coevaporó con MeCN (3 x 5 ml) y se liofilizó para proporcionar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[6-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metil-etil]furo[2,3-*b*]pirazin-2-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (23.8 mg, 55 %) como un sólido blanco ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.34 - 3.23 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.52 - 1.48 (m, 1H), 1.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H), 0.40 - 0.33 (m, 1H), 0.29 - 0.23 (m, 1H), 0.18 - 0.11 (m, 1H), 0.06 - -0.01 (m, 1H), (2H perdido, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 682.2574, encontrada 683.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos. Método de LC J.

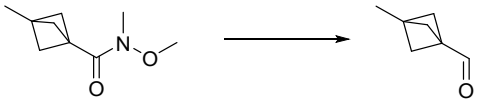
Ejemplo 118: Preparación del compuesto IV-53

Etapa 1: *N*-metoxi-*N*,3-dimetil-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida



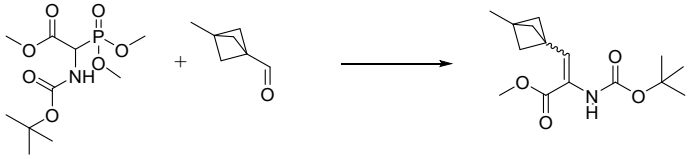
A una solución de ácido 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carboxílico (6 g, 46.134 mmol) en DMF (60 ml) a 0 °C se añadió *N*-metoximetanamina; clorhidrato (9.12 g, 93.496 mmol) seguido de HATU (21.3 g, 56.019 mmol) y trietilamina (14.520 g, 20 ml, 143.49 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 250 ml) y salmuera (3 x 250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto se disolvió en EtOAc (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl (1 N, 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar *N*-metoxi-N,3-dimetil-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (8.3 g, 90 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.67 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.19 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 169.1103, encontrada 170.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 3-Metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído



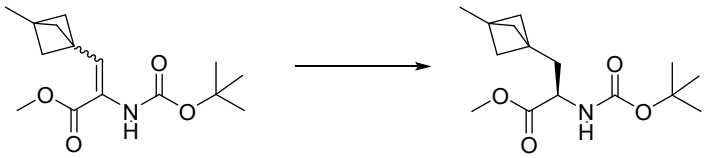
Una solución de *N*-metoxi-N,3-dimetil-biciclo[1.1.1]pentano-1-carboxamida (8.3 g, 41.691 mmol) en THF seco (25 ml) a 0 °C se añadió a una suspensión de LAH (2.46 g, 64.815 mmol) en THF seco (75 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió agua (2.5 ml) seguido de una solución acuosa de NaOH (15 %, 2.5 ml) y después agua (7.5 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y se añadió sulfato de magnesio (1 g). La mezcla se filtró en Celite y la torta del filtro se enjuagó con THF (100 ml) para proporcionar 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído (4.59 g, 100 %) en una solución de THF. Esta solución se usará directamente como es en la próxima reacción como una solución de THF.

Etapa 3: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)prop-2-enoato de metilo



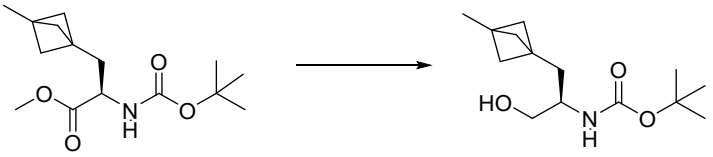
A una solución agitada de 3-metilbiciclo[1.1.1]pentano-1-carbaldehído (en solución de THF) (4.59 g, 41.669 mmol) a 0 °C se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforilacetato de metilo (4.98 g, 16.754 mmol) seguido de DBU (7.6350 g, 7.5 ml, 50.152 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadieron agua (100 ml) y EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0 a 25 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de evaporación 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)prop-2-enoato de metilo (4.2 g, 89 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.42 (br. s, 1H), 5.73 (br. s, 1H), 3.76 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.17 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 281.1627, encontrada 304.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1] pentanil)propanoato de metilo



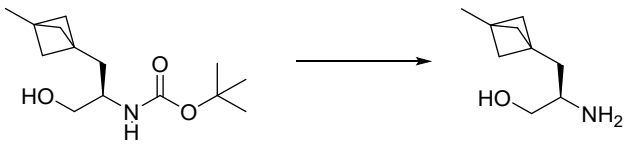
El 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)prop-2-enoato de metilo (4 g, 14.203 mmol) se disolvió en etanol (30 ml) y dioxano (15 ml). Se pasó nitrógeno a través durante 15 minutos y después se añadió trifluorometanosulfonato de 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (520.6 mg, 0.7204 mmol). Se pasó nitrógeno durante 5 minutos y después la mezcla se hidrogenó a una presión de hidrógeno de 65 psi y a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se concentró al vacío hasta la sequedad y después se añadió una solución de EtOAc y heptano (25 %, 100 ml). La solución cruda se filtró en una almohadilla de sílice y la almohadilla se enjuagó con una solución de EtOAc y heptano (25 %, 500 ml) para proporcionar después de la evaporación (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoato de metilo (3.89 g, 92 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.22 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.79 (dd, J = 14.5, 7.7 Hz, 1H), 1.56 (s, 6H), 1.45 (s, 9H), 1.12 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 283.1784, encontrada 184.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil) etil]carbamato de *terc*-butilo



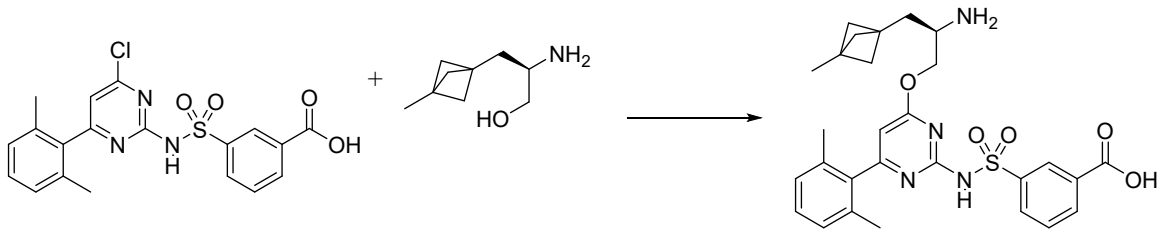
A una solución agitada de (2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propanoato de metilo (3.85 g, 12.907 mmol) en una mezcla de THF (40 ml) y MeOH (5 ml) a 0 °C se añadió borohidruro de litio (1.43 g, 65.645 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió EtOAc (100 ml), seguido de una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de cloruro de amonio (2 x 100 ml) y una solución saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y concentraron al vacío para proporcionar *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)etil]carbamato de *terc*-butilo crudo (3.25 g, 94 %) como un sólido blanco. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.54 (br. s, 1H), 3.71 - 3.57 (m, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 1H), 2.45 (br. s, 1H), 1.68 - 1.49 (solapado con agua, m, 8H), 1.46 (s, 9H), 1.14 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 255.1834, encontrada 156.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (2*R*)-2-Amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol



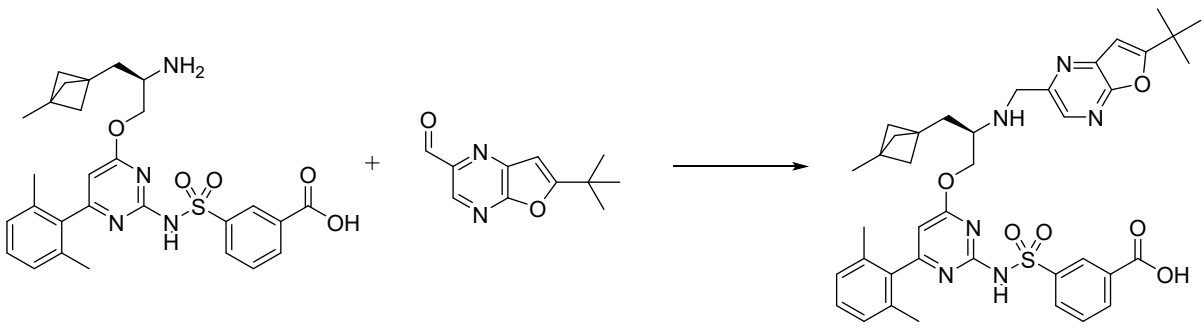
A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-(hidroximetil)-2-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)etil]carbamato de *terc*-butilo (215 mg, 0.7999 mmol) en DCM (5 ml) a 0 °C se añadió HCl (en solución de dioxano) (2 ml de 4 M, 8.0000 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 6 horas. La mezcla se concentró después al vacío para proporcionar después de la coevaporación con MeCN (3 x 5 ml) y liofilización (2*R*)-2-amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (160.3 mg, 99 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.90 (br. s, 3H), 5.30 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.64 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.34 (m, 1H), 2.98 (br. s, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 6H), 1.11 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 155.131, encontrada 156.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC J.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



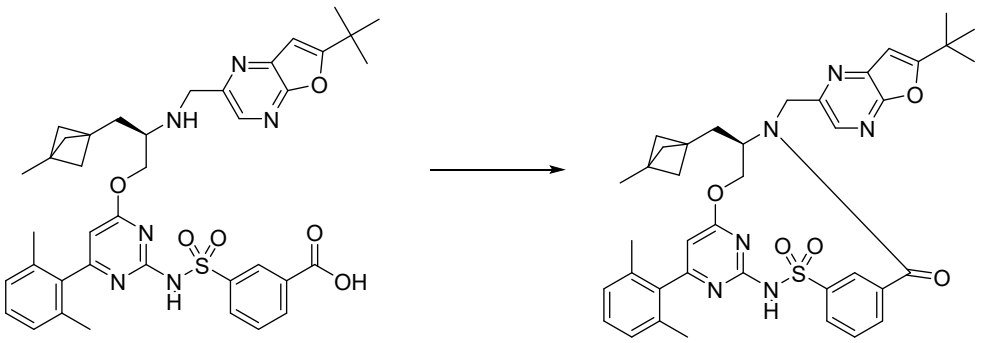
En un matraz de fondo redondo, el ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (255 mg, 0.6102 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (129 mg, 0.6393 mmol) se combinaron en THF (4 ml). Con la suspensión agitada en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió *terc*-butóxido de sodio (352 mg, 3.663 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añadieron *terc*-butóxido de sodio (70 mg, 0.7284 mmol) y THF (6 ml) adicionales para reducir la viscosidad. La mezcla de reacción se agitó durante unas 1.5 horas adicionales. Se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua helada antes de la adición de HCl acuoso (1 M, 150 ml). Después de agitar, la mezcla se extrajo con EtOAc (3× 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El sólido espumante obtenido se recogió en DCM mínimo (aproximadamente 2-3 ml), y se trituró con la adición de EtOAc (aproximadamente 5 ml). Después de agitar brevemente durante 5 minutos, los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío. Esto proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (180 mg, 51 %) como un sólido de color beige claro. ESI-MS *m/z* calc. 536.20935, encontrada 537.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.03 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: Ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.05235 mmol) y 6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (aproximadamente 12.29 mg, 0.06020 mmol) se combinaron en DCM (0.3 ml). Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 6.287 mg, 5.954 µL, 0.1047 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 20.29 mg, 27.35 µL, 0.1570 mmol). Después de agitar durante 15 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 55.49 mg, 0.2618 mmol). La agitación continuó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con la adición de metanol y HCl acuoso 1 M. Después que el burbujeo se detuvo, la purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (23 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 724.3043, encontrada 725.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.41 minutos; método de LC A.

Etapa 9: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-53)

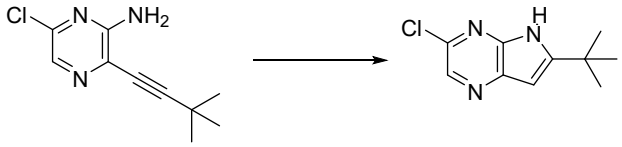


En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-3-(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (23 mg, 0.03021 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (aproximadamente 6.895 mg, 0.03927 mmol) se combinaron en DMF. La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilmorfolina (aproximadamente 15.28 mg, 16.61 µL, 0.1511 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-12-[(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(3-metil-1-biciclo[1.1.1]pentanil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-

tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (9.3 mg, 43 %). ESI-MS *m/z* calc. 706.29376, encontrada 707.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos; método de LC A.

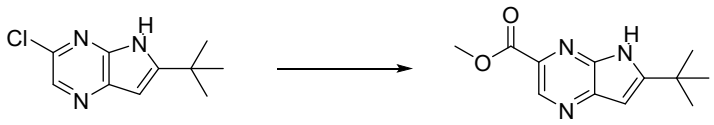
Ejemplo 119: Preparación del compuesto IV-54

Etapa 1: 6-*terc*-butil-3-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se añadió *terc*-butóxido de potasio (32 g, 285.17 mmol) a una solución de 6-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (25.56 g, 112.88 mmol) en *t*-butanol (300 ml) y se calentó a 80 °C durante 2 horas. La mezcla cruda se concentró a presión reducida. Después se añadió agua (100 ml), y la mezcla se agitó durante 30 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las fases se separaron. La capa orgánica se secó en sulfato de sodio y se evaporó al vacío, para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (6.76 g, 28 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 6.45 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 209.072, encontrada 210.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos. Método de LC I.

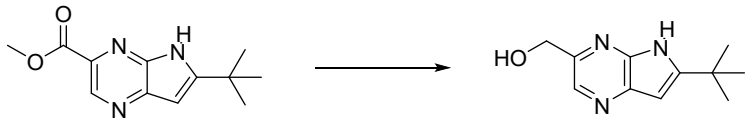
Etapa 2: 6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 6-*terc*-butil-3-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (6.76 g, 31.273 mmol) en MeOH (80 ml) se añadió trietilamina (7.2600 g, 10 ml, 71.746 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (1.27 g, 1.5552 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 80 °C a una presión de monóxido de carbono de 60 psi durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente, se filtró en una almohadilla de Celite y la almohadilla se enjuagó con EtOAc (2 x 100 ml) y concentró al vacío. La solución se lavó con agua (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El sólido crudo se trituró en MeCN frío, se filtró y se enjuagó una cantidad mínima de MeCN frío para proporcionar 6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (5.85 g, 77 %) como un sólido blanquecino.

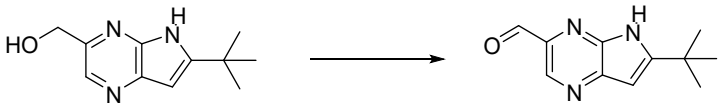
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.43 (br. s., 1H), 8.97 (s, 1H), 6.51 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 233.1164, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos, método de LC I.

Etapa 3: (6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metanol



A una suspensión de 6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-carboxilato de metilo (5.65 g, 23.349 mmol) y borohidruro de sodio (3.32 g, 87.755 mmol) en EtOH (150 ml) se añadió cloruro de cerio (III) (agua (7)) (320 mg, 0.8589 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó durante 3 horas. Después, se añadió borohidruro de sodio (1.5 g, 39.648 mmol), y la reacción se agitó durante 1 hora y 30 minutos. La mezcla se diluyó con una solución saturada acuosa de bicarbonato de sodio (50 ml) y se agitó durante 1 hora. La reacción se concentró a presión reducida, y la fase acuosa restante se extrajo con cloroforma (5 x 50 ml), se concentró a presión reducida y se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-50 % en heptanos), lo que proporcionó (6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metanol (2.5 g, 52 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.76 (br. s., 1H), 8.37 (s, 1H), 6.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.35 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 205.1215, encontrada 206.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.33 minutos, método de LC I.

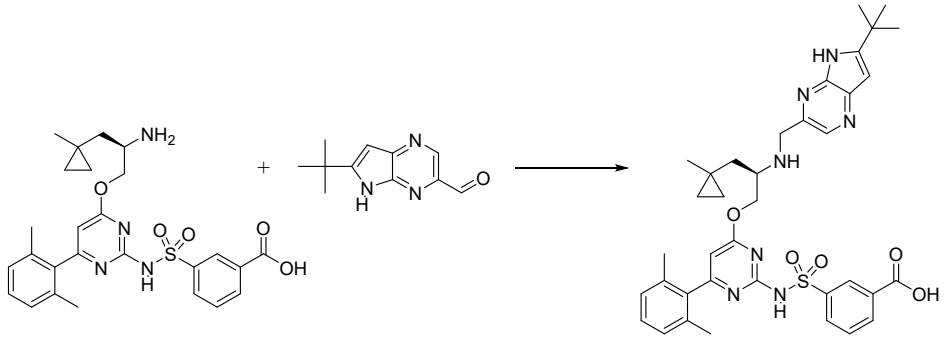
Etapa 4: 6-*terc*-butil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído



A una suspensión de (6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metanol (2.5 g, 12.168 mmol) en DCM (75 ml) y MeCN (10 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (10 g, 23.577 mmol). La mezcla se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. Después se añadió una solución acuosa de tiosulfato de sodio al 10 % (30 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), y la mezcla se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró, y las capas se separaron. La fase orgánica se secó en sulfato de sodio anhidro y se volvió a unir con el sólido filtrado. Los sólidos combinados se disolvieron en DMSO (500 ml) y se filtraron. El sólido se lavó con agua (2 x 15 ml), y se secó a alto vacío, lo que proporcionó 6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (758 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetone) δ 11.31 (br. s.,

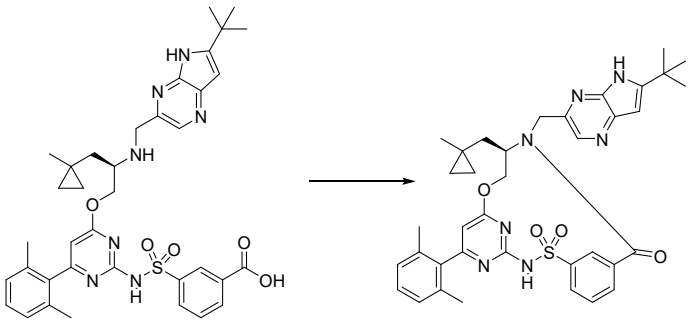
1H), 10.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 6.58 - 6.56 (m, 1H), 1.52 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 203.1059, encontrada 204.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.33 minutos, método de LC J.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (51.5 mg, 0.09414 mmol), 6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (20.1 mg, 0.09890 mmol), DCM anhidro (0.5 ml), y ácido acético (8.0 µL, 0.1407 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (32.8 µL, 0.1883 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (106.7 mg, 0.5034 mmol) y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 2 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (37.1 mg, 54 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 697.3046, encontrada 698.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.39 minutos. Método de LC A.

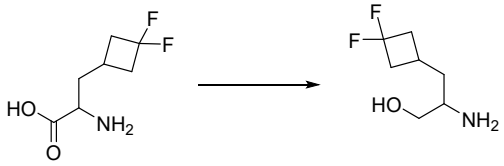
Etapa 6: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetil-fenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraza-triciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-54)



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (37.4 mg, 0.05093 mmol) se combinó con CDMT (13.4 mg, 0.07632 mmol) en DMF (5.1 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (16.8 µL, 0.1528 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 5 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 x 25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se diluyó con DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml), se filtró, y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (15.3 mg, 44 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.75 - 5.64 (m, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.44 (s, 11H), 0.61 (s, 3H), 0.43 - 0.34 (m, 1H), 0.34 - 0.24 (m, 1H), 0.21 - 0.12 (m, 1H), 0.11 - 0.03 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 679.29407, encontrada 680.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 120: Preparación del compuesto IV-55 y el compuesto IV-56

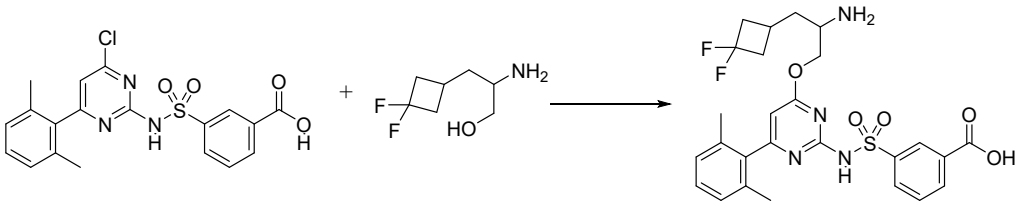
Etapa 1: 2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propan-1-ol



Una solución de ácido 2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propanoico (sal de clorhidrato) (1.0 g, 4.638 mmol) en THF (10 ml) se enfrió hasta 0 °C antes de la adición gota a gota de complejo borano-tetrahidrofurano (16.7 ml de 1 M, 16.70 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La reacción se inactivó con la adición gota a gota de metanol a 0 °C. Se dejó que la mezcla se calentara lentamente a temperatura ambiente y se dejó agitar durante 2 horas más. La reacción se inactivó con adición lenta de metanol (30 ml) y

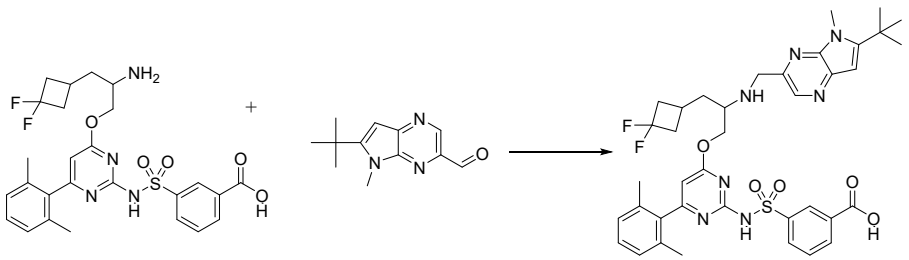
después se coevaporó con metanol (3x50 ml) y DCE (1 x 5 ml). El material crudo se suspendió después en DCM (50 ml) y se acidificó con HCl en dioxano (aproximadamente 15 ml de solución 4 M). Los volátiles se retiraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (923 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 165.09653, encontrada 166.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.18 minutos. Método de LC B.

Etapa 2: ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil) pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



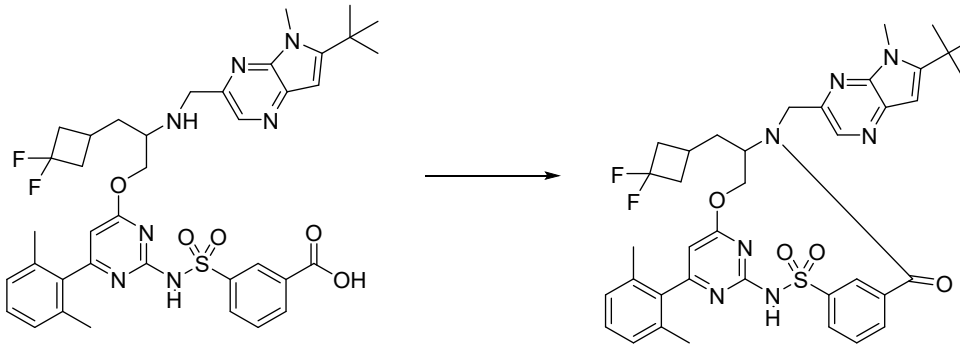
En un matraz de fondo redondo, el ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (500 mg, 1.197 mmol) y 2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (266 mg, 1.319 mmol) se combinaron en THF (7.5 ml). En un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió *terc*-butóxido de sodio (690 mg, 7.180 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. Se enfrió hasta 0 °C antes de detenerse con la adición de HCl acuoso frío (1 M, 150 ml). Después de agitar, se extrajo con EtOAc (4× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1× 150 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se recogió en EtOAc/isopropanol (aproximadamente 10 ml en una relación 4:1) y se precipitó con hexanos (aproximadamente 125 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración a vacío. Se obtuvo el ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (587 mg, 84 %) como un sólido de color beige. ESI-MS *m/z* calc. 546.17487, encontrada 547.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.88 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[2-amino-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (35 mg, 0.06003 mmol) y 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (aproximadamente 14.35 mg, 0.06603 mmol) se combinaron en DCM (0.5 ml). Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 7.212 mg, 6.830 µL, 0.1201 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 23.28 mg, 31.37 µL, 0.1801 mmol). Después de 15 minutos de agitación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 63.62 mg, 0.3002 mmol). La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 1 hora. Se detuvo con la adición de metanol y HCl 1 M acuoso. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (31 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 747.30145, encontrada 748.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.24 minutos; método de LC A.

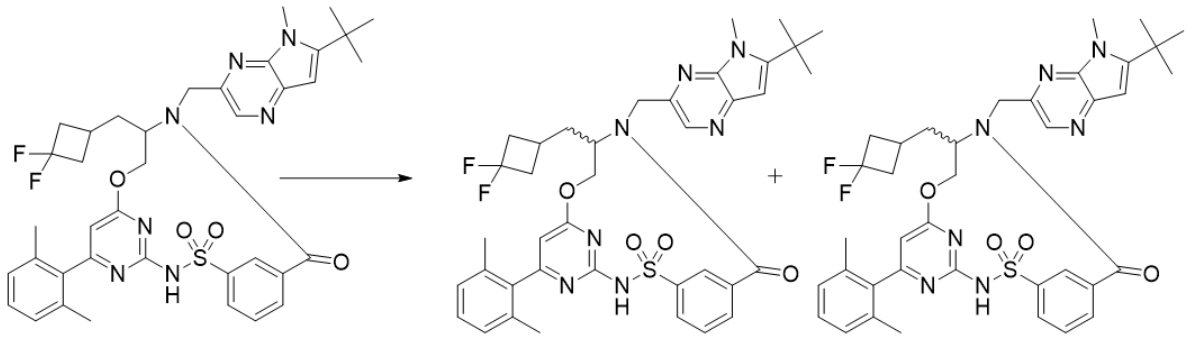
Etapa 4: 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-(3,3-difluorociclobutil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (sal de clorhidrato) (31 mg, 0.03952 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (aproximadamente 10.41 mg, 0.05928 mmol) se combinaron en DMF. La solución se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilmorfolina (aproximadamente 19.99 mg, 21.73 µL, 0.1976 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-

tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (24.4 mg, 85 %). ESI-MS *m/z* calc. 729.2909, encontrada 730.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos; método de LC A.

Etapa 5: 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1, (Compuesto IV-55), y 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2, (Compuesto IV-56)



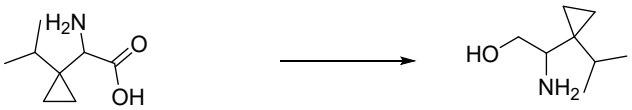
isómero 1 isómero 2

Los enantiómeros de 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (24.4 mg, 0.03343 mmol) se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralPak IC (21.2 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C. la fase móvil fue MeOH al 48 % (NH_3 20 mM), 42 % CO_2 a un flujo de 80 ml/min. La concentración de la muestra fue 15.3 mg/ml en metanol, volumen de inyección 800 µL con una presión de salida de 205 bar, longitud de onda de detección de 210 nm. Cada enantiómero obtenido se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos). Se obtuvo 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (8.1 mg, 66 %) como Pico 1, isómero 1 como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 729.2909, encontrada 730.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Se obtuvo 12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-11-[(3,3-difluorociclobutil)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-

tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (8.4 mg, 67 %) como Pico 2, isómero 2 como un sólido amarillo claro. ESI-MS *m/z* calc. 729.2909, encontrada 730.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

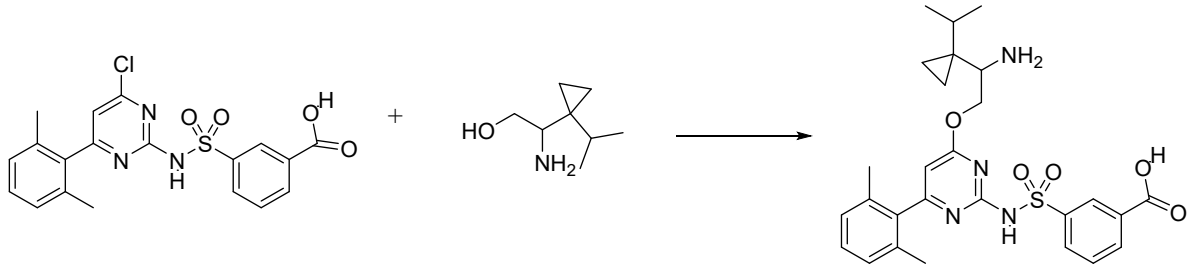
Ejemplo 121: Preparación del compuesto IV-60 y el compuesto IV-61

Etapa 1: 2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etanol



El ácido 2-Amino-2-(1-isopropilciclopropil)acético (sal de clorhidrato) (700 mg, 3.614 mmol) se combinó con THF (6 ml) en un matraz de nitrógeno puro con una línea de nitrógeno. El matraz se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento, y se añadió BH_3 (15 ml de 1 M, 15.00 mmol) (en THF) mediante jeringa. Después de 5 minutos el baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 20 minutos la línea de nitrógeno se retiró, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C y se inactivó con la adición de 15 ml de metanol. La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Los volátiles se retiraron mediante evaporación giratoria, después se añadieron 15 ml adicionales de metanol y se retiraron mediante evaporación giratoria. El residuo resultante se diluyó con 15 ml de THF y se evaporó 3x. Después el producto se suspendió en DCM y se acidificó con HCl y después se evaporó una última vez para dar 2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etanol (sal de clorhidrato) (503 mg, 77 %). ESI-MS *m/z* calc. 143.13101, encontrada 144.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.25 minutos; método de LC B.

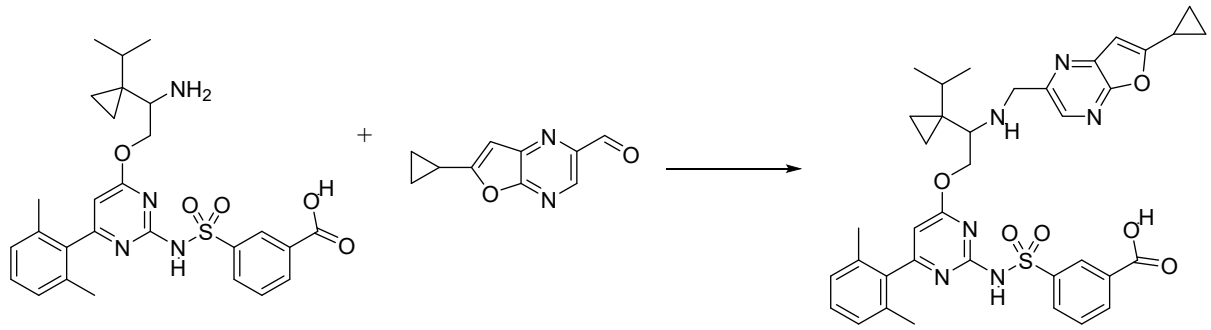
Etapa 2: Ácido 3-[[4-[2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (500 mg, 1.197 mmol) se combinó con 2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etanol (sal de clorhidrato) (240 mg, 1.336 mmol) en THF anhidro (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente hasta que la mezcla de reacción se volvió una suspensión homogénea (5 minutos). Se añadió NaO*t*Bu (700 mg,

7.284 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos a temperatura ambiente. La reacción se calentó después a 40 °C durante unos 25 minutos adicionales. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dividió entre 30 ml de acetato de etilo y 30 ml de HCl 1 M. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo unas 3x 20 ml de acetato de etilo adicionales. La acuosa se diluyó después con 30 ml de salmuera y se extrajo unas 2x 20 ml de acetato de etilo adicionales. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (662 mg, 97 %) ESI-MS *m/z* calc. 524.20935, encontrada 525.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.46 minutos. Método de LC B.

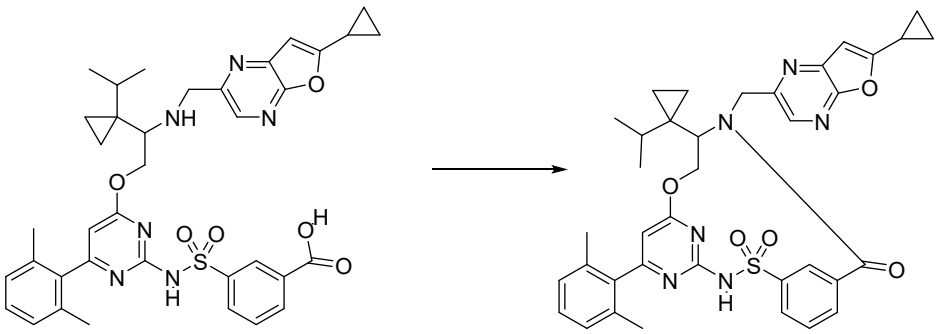
Etapa 3: ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metilamino]-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[2-amino-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (60 mg, 0.1069 mmol) se combinó con 6-ciclopropilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-carbaldehído (aproximadamente 22.13 mg, 0.1176 mmol) en DCM (0.4 ml). Se añadió AcOH (aproximadamente 11.55 mg, 10.94 µL, 0.1924 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después, la reacción se enfrió hasta 0 °C en un baño de agua helada y DIPEA (aproximadamente 33.16 mg, 44.69 µl, 0.2566 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 135.9 mg, 0.6414 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó después con HCl 3 M (acuoso) se diluyó con metanol y DMSO hasta que se volvió homogénea, después se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

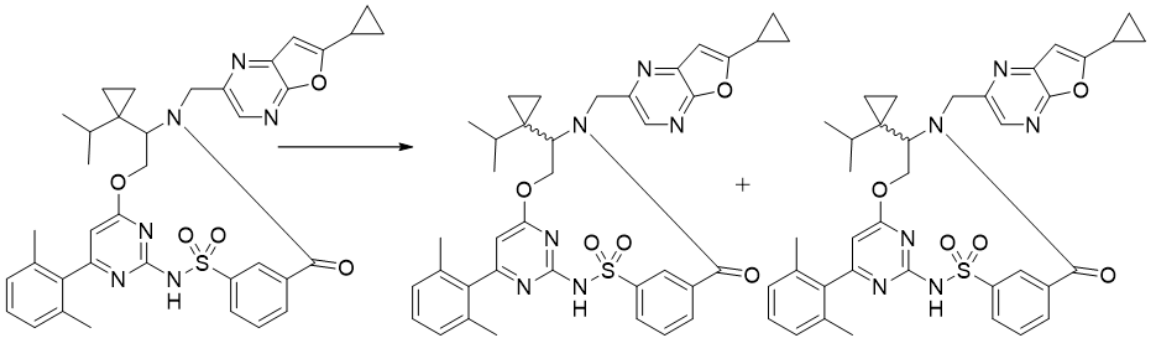
il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45.1 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 696.273, encontrada 697.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos; método de LC B.

Etapa 4: 12-[(6-Ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona



El ácido 3-[[4-[2-[(6-ciclopropilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metilamino]-2-(1-isopropilciclopropil)etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (45.1 mg, 0.06150 mmol) se combinó con CDMT (17 mg, 0.09683 mmol) en DMF. Se añadió *N*-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol) gota a gota y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante el tiempo indicado. La reacción se evaporó después a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0-15 % de metanol en DCM para dar 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (17.3 mg, 41 %). ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.79 minutos; método de LC B.

Etapa 5: 12-[(6-Ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8] nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 1 (Compuesto IV-60), y 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropil-ciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero 2 (Compuesto IV-61)



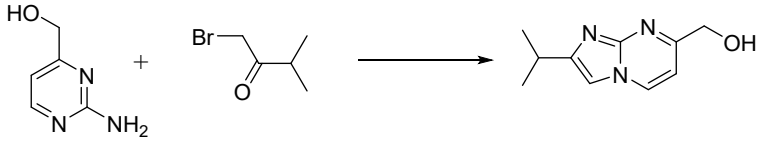
isómero 1 isómero 2

Los enantiómeros de 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (17.3 mg, 0.02549 mmol) se separaron por SFC quiral mediante el uso de una columna ChiralPak AS (21.2 x 250 mm, 5μM) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 38 % (NH_3 20 mM), CO_2 al 62 % a un flujo de 70 ml/min. La concentración de la muestra fue de 10.8 mg/ml en metanol (sin modificador), el volumen de inyección fue de 800 μL, la presión de salida de 171 bar, y la longitud de onda de detección de 210 nm. El primer enantiómero de elución se recogió y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (CAN al 1-99 % en agua, Modificador de HCl, 15 minutos de autonomía) para administrar el enantiómero 1 (Pico 1 SFC), 12-[(6-ciclopropilfuro[2,3-*b]*pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4.6 mg, 25 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.42 - 5.29 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.13 (ddd, *J* = 13.6, 8.2, 5.2 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.87 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.15 (ddt, *J* = 11.2, 8.4, 2.9 Hz, 4H), 0.95 (dt, *J* = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 0.83 (dt, *J* = 10.4, 5.4 Hz, 1H), 0.71 - 0.52 (m, 7H), 0.18 - 0.09 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.99 minutos y enantiómero 2 (Pico 2 SFC), 12-[(6-ciclopropil furo[2,3-*b]*pirazin-2-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-(1-isopropilciclopropil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4.6 mg, 26 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 - 5.37 (m,

1H), 5.33 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.90 - 1.83 (m, 1H), 1.20 - 1.10 (m, 4H), 0.95 (dt, *J* = 10.5, 5.9 Hz, 1H), 0.84 (dt, *J* = 10.6, 5.5 Hz, 1H), 0.68 - 0.52 (m, 7H), 0.18 - 0.10 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 678.26245, encontrada 679.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC A.

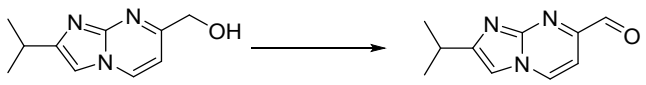
Ejemplo 122: Preparación del compuesto IV-63

Etapa 1: (2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metanol



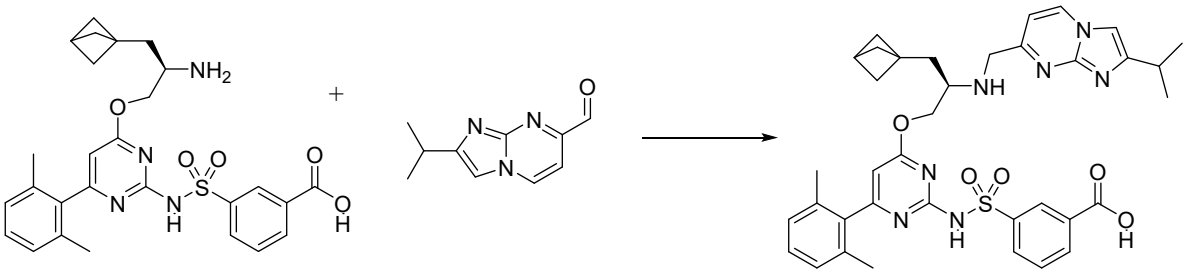
A una solución de (2-aminopirimidin-4-il)metanol (1 g, 7.9918 mmol) en DMF (24 ml) se añadió 1-bromo-3-metil-butan-2-ona (1.4420 g, 1.03 ml, 8.7379 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Después se retiró el solvente a presión reducida y el producto crudo se diluyó en acetato de etilo (20 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml). La capa orgánica se separó, y la solución acuosa se extrajo tres veces mediante el uso de acetato de etilo (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron mediante el uso de salmuera (20 ml) se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se trituró después en éter dietílico (20 ml) para proporcionar (2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metanol (760 mg, 47 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 1.35 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). Falta un protón intercambiable. ESI-MS m/z calc. 191.1059, encontrada 192.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.19 minutos. Método de LC K.

Etapa 2: 2-Isopropilimidazo [1,2-a]pirimidin-7-carbaldehído



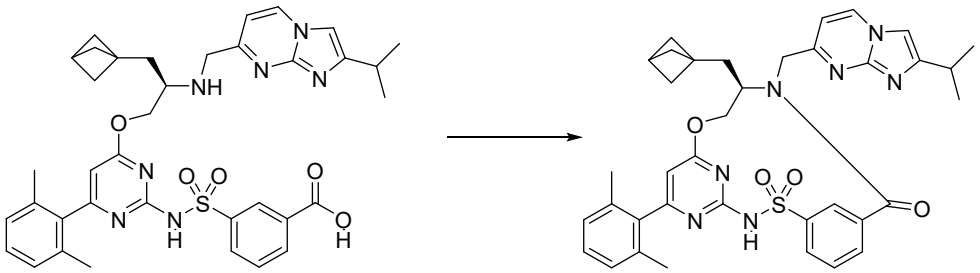
A una solución de (2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metanol (760 mg, 3.7756 mmol) en DCM (25 ml) se añadió MnO_2 (3.45 g, 39.684 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 días y después la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró al vacío para proporcionar 2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-carbaldehído (281.6 mg, 38 %) como un polvo amarillento pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.02 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS m/z calc. 189.0902, encontrada 190.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos. Método de LC K.

Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, a una mezcla agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.08049 mmol) y 2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-carbaldehído (15.3 mg, 0.08086 mmol) en diclorometano anhidro (350 µL) se añadieron ácido acético glacial (15 µL, 0.2638 mmol) y DIPEA (40 µL, 0.2296 mmol), en ese orden, a 0 °C bajo nitrógeno. Después de 2 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (64 mg, 0.3020 mmol) a la solución amarilla. La reacción heterogénea se agitó a esa temperatura durante 15 min. Después la reacción se inactivó con HCl acuoso 1 M (0.5 ml), MeOH (0.5 ml) y DMSO (0.5 ml) y se purificó por HPLC preparativa de fase inversa [acetonitrilo 1-99 % en agua (que contiene HCl 5 mM) durante 15 min] para proporcionar el producto como un sólido amarillo. Ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41 mg, 66 %) ESI-MS *m/z* calc. 695.289, encontrada 696.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.04 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropil-imidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo [12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-63)

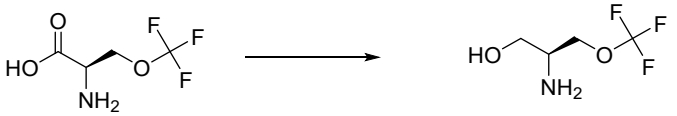


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[(2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de diclorhidrato) (41 mg, 0.05333 mmol) en DMF anhidro (2.0 ml) se

añadió 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (13 mg, 0.07404 mmol) (CDMT), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (50 µL, 0.4548 mmol) a 0-4 ºC (baño de agua con hielo) bajo nitrógeno. La reacción amarilla se dejó agitar a esa temperatura durante 5 min, después se dejó agitar a temperatura ambiente durante 3 h. La purificación de la mezcla de reacción mediante HPLC preparativa de fase inversa (acetonitrilo 1-99 % en agua durante 15 min, HCl 5 mM como modificador) proporcionó el producto como un sólido blanco. (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanil metil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[(2-isopropilimidazo[1,2-a]pirimidin-7-il)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (sal de clorhidrato) (25.5 mg, 66 %) ^{1}H RMN (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 8.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.95 - 7.91 (m, 1H), 7.85 - 7.78 (m, 1H), 7.73 (dd, *J* = 9.1, 7.3 Hz, 2H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.7, 3.8 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.81 (d, *J* = 17.5 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.14 (tt, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 3.24 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.14 (s, 6H), 2.04 (dd, *J* = 15.7, 10.5 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 15.7, 3.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 6H), 1.44 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 677.27844, encontrada 678.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.33 minutos. Método de LC A.

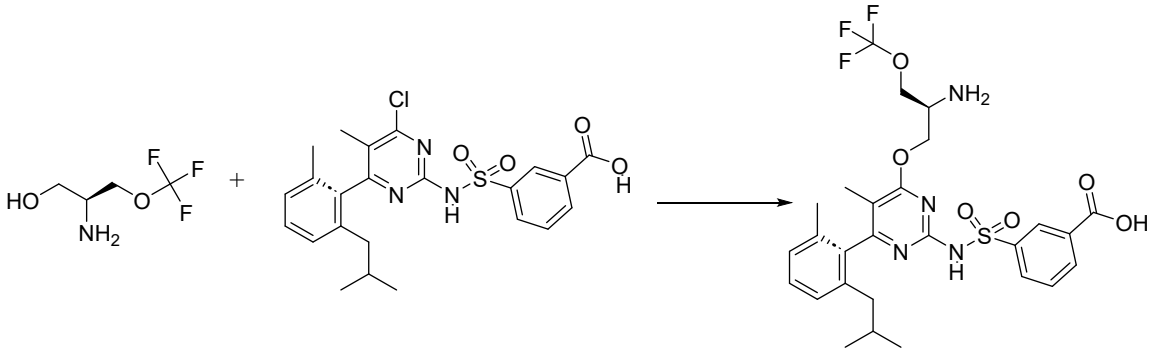
Ejemplo 123: Preparación del compuesto IV-70

Etapa 1: (2*S*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propan-1-ol



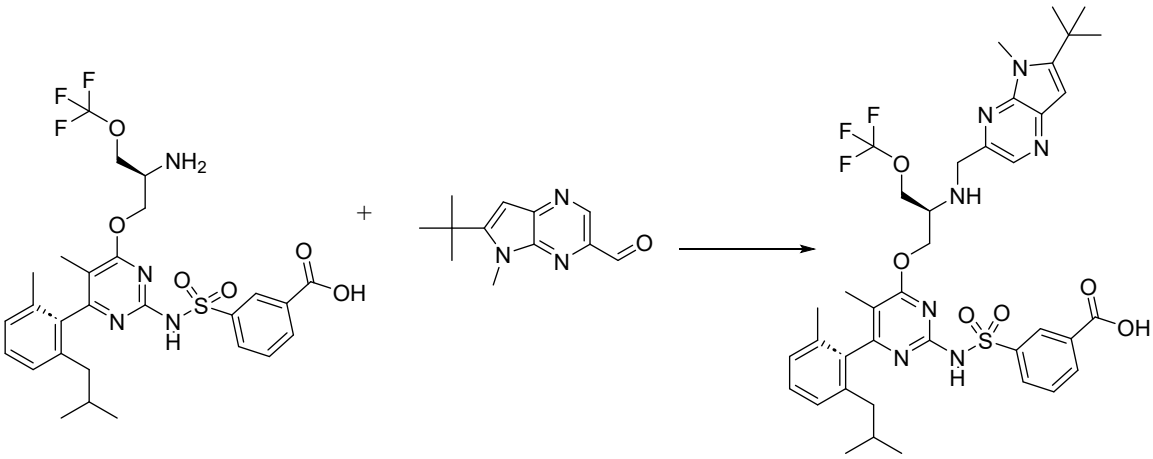
El ácido (2*R*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propanoico (sal de clorhidrato) (250 mg, 1.193 mmol) se combinó con borano:tetrahidrofurano (4 ml de 1 M, 4.000 mmol) en THF (5 ml) a 0 °C en un vial depurado con nitrógeno. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente después de 10 minutos y se agitó durante 72 horas. La reacción se enfrió hasta 0 °C, se inactivó con 20 ml de metanol y después de 20 minutos se calentó a temperatura ambiente. Después de 2 horas, los volátiles se eliminaron por evaporación giratoria, se añadieron nuevamente 20 ml de metanol y se evaporaron, seguido de la adición de 20 ml de THF y evaporación 2x. El producto resultante se disolvió en DCM y HCl (se añadieron 900 µl de 4 M, 3.600 mmol) en dioxano y se eliminaron los volátiles para dar (2*S*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (185 mg, 79 %).

Etapa 2: ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*S*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



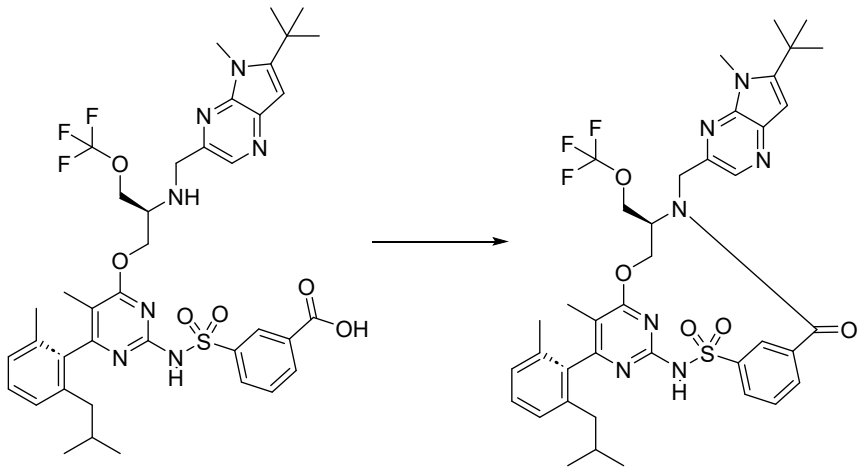
(2*S*)-2-Amino-3-(trifluorometoxi)propan-1-ol (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.5113 mmol) se combinó con ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (185 mg, 0.3903 mmol) en un THF anhidro (900 µl). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se añadió *terc*-butóxido de sodio (250 mg, 2.601 mmol) en una porción. El vial de reacción se volvió caliente al tacto y se agitó sin ningún calentamiento externo adicional durante 45 minutos. Después, la mezcla de reacción se acidificó con 1 ml de HCl 4 M en dioxano, se diluyó con DMSO, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (CAN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*S*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (82.0 mg, 33 %) ESI-MS *m/z* calc. 596.19165, encontrada 597.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.52 minutos. Método de LC B.

Etapa 3: ácido 3-{[(5*P*,5*P*)-4-[(2*S*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



El ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*S*)-2-amino-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (18 mg, 0.02843 mmol) se combinó con 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (7 mg, 0.03222 mmol) en DCM (0.4 ml). Después de agitar durante 5 minutos a temperatura ambiente se añadió AcOH (5 µL, 0.08792 mmol), y la agitación continuó a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla de reacción se enfrió después a 0 °C en un baño de enfriamiento y se añadió DIPEA (20 µL, 0.1148 mmol). Después de 15 minutos a 0 °C se añadió triacetiloxiborohidruro de sodio (45 mg, 0.2123 mmol) en una porción. Después de agitar durante 90 minutos a 0 °C la reacción se inactivó con 0.3 ml de HCl 1 M, después se diluyó con metanol hasta que se volvió homogénea. La mezcla de reacción se filtró y purificó por HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-{[(5*P*,5*P*)-4-[(2*S*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (11.1 mg, 47 %). ESI-MS *m/z* calc. 797.31824, encontrada 798.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.66 minutos; método de LC B.

Etapa 4: (6*P*,11*S*)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-11-[(trifluorometoxi)metil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4,6,8(19),14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto IV-70)

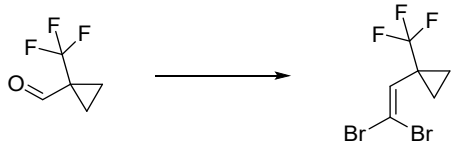


El ácido 3-{[(5*P*,5*P*)-4-[(2*S*)-2-[({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(trifluorometoxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (11.1 mg, 0.01330 mmol) se combinó con CDMT (3.5 mg, 0.01994 mmol) en DMF (1.5 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (10 µL, 0.09095 mmol), y

la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se concentró mediante evaporación giratoria, y después de eliminar los volátiles, el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol 1:1, con filtro, y purificarse por HPLC preparativa (CAN al 1-99 % en agua, Modificador de HCl, 15 minutos de autonomía) para dar (6*P*,11*S*)-12-({6-*terc*-butil-5-metil-5*H*-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il}metil)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-11-[(trifluorometoxi)metil]-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(17),4,6,8(19),14(18),15-hexaeno-2,2,13-triona (3.8 mg, 36 %). ESI-MS *m/z* calc. 779.3077, encontrada 780.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (dd, *J* = 15.2, 7.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.55 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.16 (s, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.80 - 1.76 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 1.8 Hz, 6H).

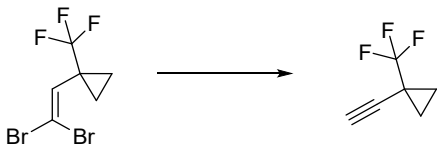
Ejemplo 124: Preparación del compuesto IV-76

Etapa 1: 1-(2,2-dibromovinil)-1-(trifluorometil)ciclopropano



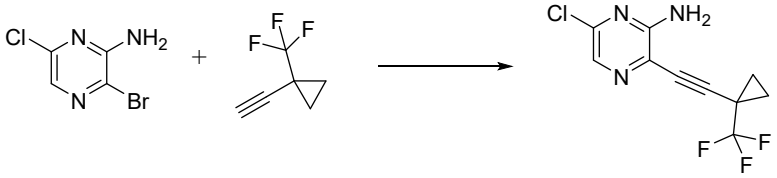
A una solución de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbaldehído (13.886 g, 100.56 mmol) en DCM se añadió CBr_4 (50 g, 150.77 mmol). La mezcla se colocó en un baño de agua y se añadió trifenilfosfina (80 g, 305.01 mmol) por porción durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. El precipitado se filtró en una almohadilla de Celite y la torta de Celite se lavó con DCM (2 x 20 ml). El filtrado se evaporó cuidadosamente a presión reducida y el producto se trituró en pentanos (300 ml) durante 4 horas. El precipitado se filtró en una almohadilla de sílice y la torta de sílice se lavó con pentano (3 x 50 ml). El solvente se retiró cuidadosamente a presión reducida para proporcionar 1-(2,2-dibromovinil)-1-(trifluorometil)ciclopropano (27.5 g, 70 %) como un líquido incoloro.

Etapa 2: 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano



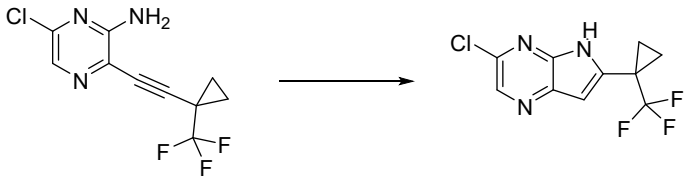
A una solución de 1-(2,2-dibromovinil)-1-(trifluorometil)ciclopropano (27.5 g, 70.175 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (solución en hexanos) (62 ml de 2.5 M, 155.00 mmol) durante 30 minutos a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h. Después se inactivó con cloruro de amonio (7 ml), se secó en sulfato de magnesio y se filtró en una almohadilla de celite para dar 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano como una solución en THF. El producto se usó como una solución durante la etapa siguiente.

Etapa 3: 6-cloro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno que contenía una solución de 1-etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (9.4104 g, 70.175 mmol) en THF se añadieron 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (7.29 g, 34.973 mmol), trietilamina (11.616 g, 16 ml, 114.79 mmol), bis(trifenilfosfino)paladio(II) (2.53 g, 3.6045 mmol) y yoduro de cobre (725 mg, 3,8068 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente bajo atmósfera de nitrógeno (tubo sellado) durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró en celite, y la torta se lavó con acetonitrilo (5 x 30 ml). Los compuestos orgánicos se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en Heptanos) para proporcionar 6-cloro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina (8,80 g, 96 %) como un sólido de color naranja. ESI-MS m/z calc. 261.0281, encontrada 262.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC I.

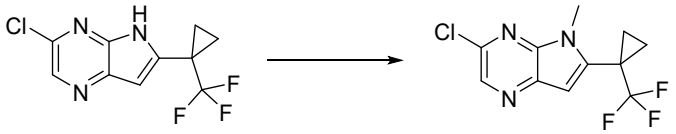
Etapa 4: 3-cloro-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



Se añadió *terc*-butóxido de potasio (12 g, 106.94 mmol) a una solución de 6-cloro-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina (8,80 g, 33.602 mmol) en *terc*-butanol (170 ml) y se calentó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (20 ml). Los volátiles se eliminaron a presión reducida y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 20

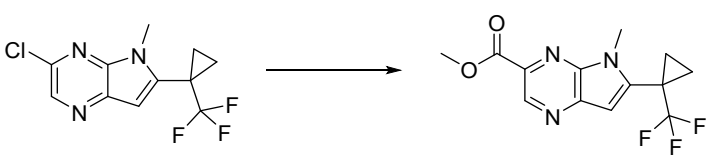
minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua destilada (2 x 50 ml). El precipitado se disolvió en EtOAc (200 ml), se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar 3-cloro-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (8.74 g, 99 %) como un sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 261.0281, encontrada 262.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos. Este producto se usó en la etapa siguiente sin más purificación. Método de LC I.

Etapa 5: 3-cloro-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina



Se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite) (1.18 g, 29.503 mmol) por porción a una solución de 3-cloro-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.81 g, 14.242 mmol) en DMF (76 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadió dimetilsulfato (2.7993 g, 2.1 ml, 22.193 mmol) y se dejó agitar a 0 °C durante 15 min. La reacción se agitó después a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió de nuevo a 0 °C y se inactivó con solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). El precipitado resultante se filtró, se lavó con agua pura (2 x 25 ml) y un pequeño volumen de heptanos (5 ml), después se secó a alto vacío para proporcionar 3.65 g del producto deseado como un sólido marrón. El filtrado se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El precipitado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: MeCN al 5-100 % en agua) para proporcionar 318 mg del producto deseado como un sólido amarillo oscuro. Los dos productos obtenidos se combinaron para proporcionar 3-cloro-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.96 g, 101 %) como un sólido de color marrón. ESI-MS m/z calc. 275.0437, encontrada 276.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC I.

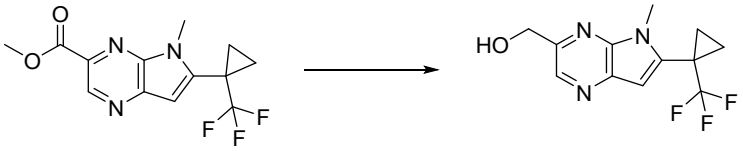
Etapa 6: 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 3-cloro-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.96 g, 14.351 mmol) en metanol anhidro (72 ml) se añadió trietilamina (4.5012 g, 6.2 ml, 44.483 mmol).

Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (592 mg, 0.7249 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a 50 psi de presión de monóxido de carbono durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente y se filtró en una almohadilla de Celite. La torta Celite se lavó con EtOAc (2 x 30 ml) y se concentró a presión reducida. Después, se añadió agua (100 ml) y EtOAc (100 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-60 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (3.72 g, 85 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.24 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 1.69 - 1.64 (m, 2H), 1.32 - 1.27 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.55 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 299.0882, encontrada 300.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.96 minutos. Método de LC J.

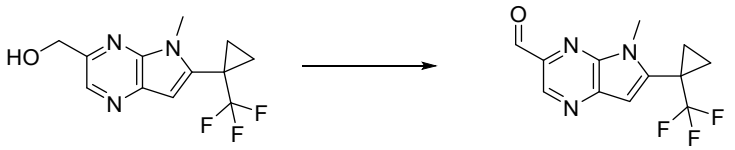
Etapa 7: [5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol



A una solución agitada de 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (1.1 g, 3.6722 mmol) en DCM anhidro (40 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL (solución en tolueno) (4 ml de 1 M, 4.0000 mmol). La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió DIBAL (solución en tolueno) (0.5 ml de 1 M, 0.5000 mmol). Después de 1 hora, se añadió de nuevo DIBAL (solución en tolueno) (0.5 ml de 1 M, 0.5000 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora, después la temperatura se dejó calentar hasta 0 °C. Se añadió una solución saturada de sal Rochelle (20 ml), seguida de EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 16 horas. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto se disolvió en DCM anhidro (40 ml). Se añadió gota a gota DIBAL (solución en tolueno) (4.4 ml de 1 M, 4.4000 mmol) a la solución a -78 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió DIBAL (solución en tolueno) (1 ml de 1 M,

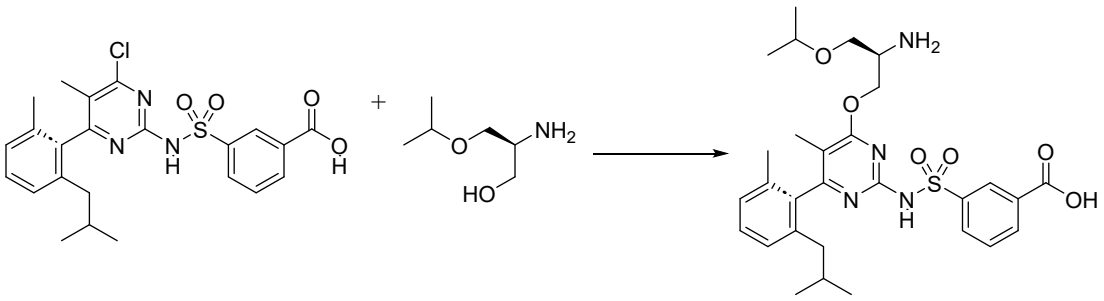
1.0000 mmol). Después de 1 hora, la temperatura se calentó hasta 0 °C. Se añadió una solución saturada de sal de Rochelle (20 ml) seguido de EtOAc (20 ml) y la mezcla se agitó vigorosamente a esta temperatura durante 1 hora. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar [5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol (925 mg, 92 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 1.66 - 1.60 (m, 2H), 1.30 - 1.24 (m, 2H), (1H perdido, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.67 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 271.0932, encontrada 272.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.55 minutos. Método de LC I.

Etapa 8: 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído



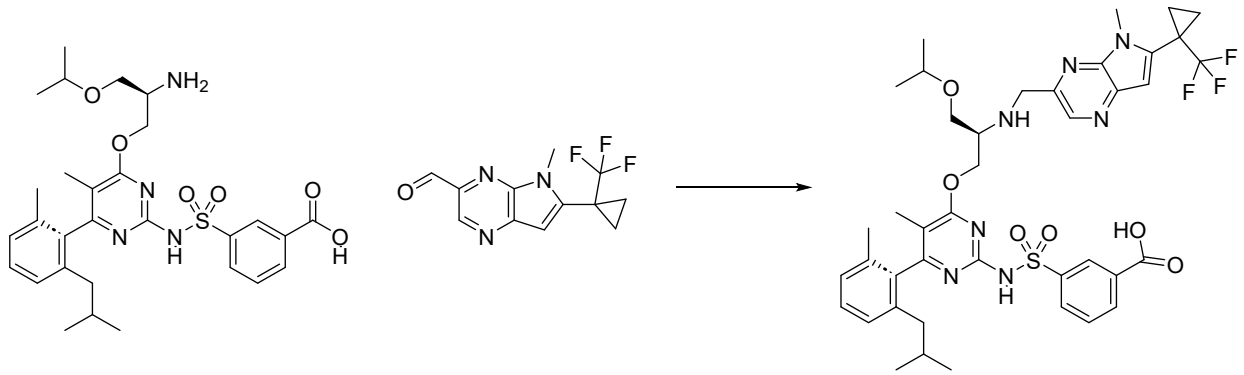
A una solución a 0 °C de [5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol (925 mg, 3.3762 mmol) en DCM seco (24 ml) se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.8 g, 4.2439 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió peryodinano de Dess-Martin (500 mg, 1.1789 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se añadieron una mezcla de solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (30 ml), bicarbonato de sodio saturado (30 ml), agua (25 ml) y una solución acuosa de NaOH 1 M (10 ml, para alcanzar un pH=9) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-50 % de EtOAc en heptano) para proporcionar 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (791 mg, 86 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.71 - 1.66 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.46 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 269.0776, encontrada 270.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.02 minutos. Método de LC J.

Etapa 9: ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-(propan-2-iloxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



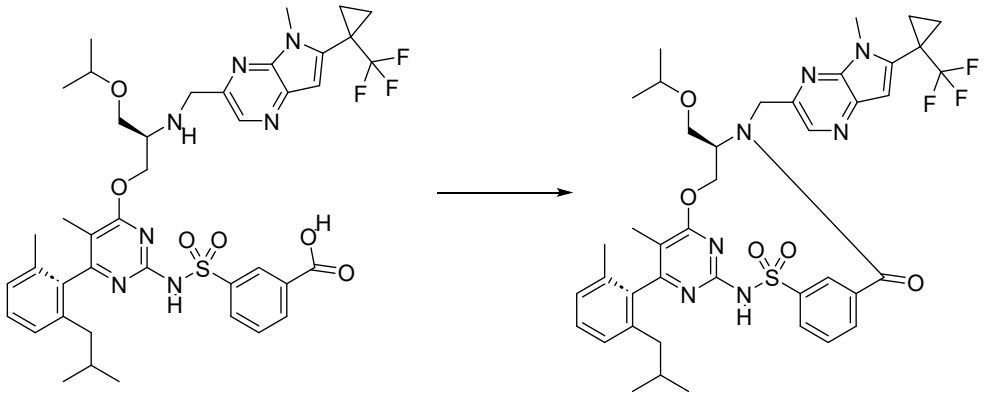
En un matraz de fondo redondo, el ácido (5*P*)-3-[[4-cloro-6-(2-isobutil-6-metil-fenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (500 mg, 1.055 mmol) y (2*S*)-2-amino-3-isopropoxi-propan-1-ol (sal de clorhidrato) (197 mg, 1.161 mmol) se combinaron en THF (7.5 ml). En un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió *terc*-butóxido de sodio (sal de sodio) (608 mg, 6.327 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl frío 1 M acuoso (150 ml). Después de agitar, la mezcla se extrajo con EtOAc (4× 100 ml). Las capas orgánicas se combinaron y concentraron a presión reducida. El sólido blanco obtenido se recogió en una mezcla 4:1 de DCM/iPrOH (100 ml). Se lavó con salmuera (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (100 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se añadió EtOAc (80 ml) al sólido blanco obtenido. La suspensión se agitó como una suspensión durante 30 minutos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, y enjuague con EtOAc (2× 5 ml). El ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-(propan-2-iloxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (584 mg, 91 %) se obtuvo como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 570.2512, encontrada 571.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.1 minutos. Método de LC A.

Etapa 10: ácido 3-{[(3*P*,3*P*)-5-metil-4-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-6-[(2*R*)-2-[({5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(propan-2-iloxi)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico



El ácido 3-{[(1*P*)-4-[(2*R*)-2-amino-3-(propan-2-iloxi)propoxi]-5-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (50 mg, 0.08235 mmol) se combinó con 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (23 mg, 0.08543 mmol) en DCM (0.5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió ácido acético (10 µl, 0.1758 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se enfrió después hasta 0 °C y se añadió DIPEA (40 µl, 0.2296 mmol), seguido 5 minutos más tarde por triacetoxiborohidruro de sodio (120 mg, 0.5662 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante una hora. La mezcla de reacción se inactivó después con 0.3 ml de HCl 3 M y se diluyó con metanol hasta que la mezcla se volvió homogénea. Después de filtrar la mezcla de reacción se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar ácido 3-{[(3*P*,3*P*)-5-metil-4-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-6-[(2*R*)-2-[({5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(propan-2-iloxi)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (36 mg, 51 %) ESI-MS *m/z*. 823.33386, encontrada 824.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.67 minutos; método de LC B.

Etapa 10: (5*P*,11*R*)-7-Metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-12-({5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)-11-[(propan-2-iloxi)metil]-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaeno-2,2,13-triona (Compuesto IV-76)

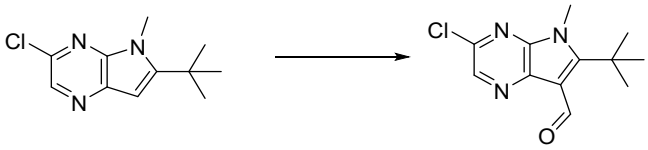


El ácido 3-{[(3*P*,3*P*)-5-metil-4-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-6-[(2*R*)-2-[({5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)amino]-3-(propan-2-iloxi)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil}benzoico (sal de clorhidrato) (36 mg, 0.04184 mmol) se combinó con CDMT (10 mg, 0.05696 mmol) en un vial de tapa de tornillo con DMF (3 ml). Se añadió *N*-metilmorfolina (40 µL, 0.3638 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente

durante 3 horas en DMF (3 ml). Después la mezcla de reacción se concentró por evaporación giratoria. Después de eliminar los volátiles, el residuo resultante se disolvió en DMSO/metanol 1:1, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar (5*P*,11*R*)-7-metil-6-[2-metil-6-(2-metilpropil)fenil]-12-({5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il}metil)-11-[(propan-2-iloxi)metil]-9-oxa-2λ^6-ti-3,5,12,19-tetraazatriciclo[12.3.1.1^{4,8}]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaeno-2,2,13-triona (22.3 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* calc. 805.3233, encontrada 806.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.25 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.59 - 5.54 (m, 1H), 5.51 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.46 - 4.34 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.10 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.83 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.59 (dt, *J* = 9.3, 4.6 Hz, 2H), 1.24 (q, *J* = 10.0 Hz, 2H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 3.4 Hz, 6H).

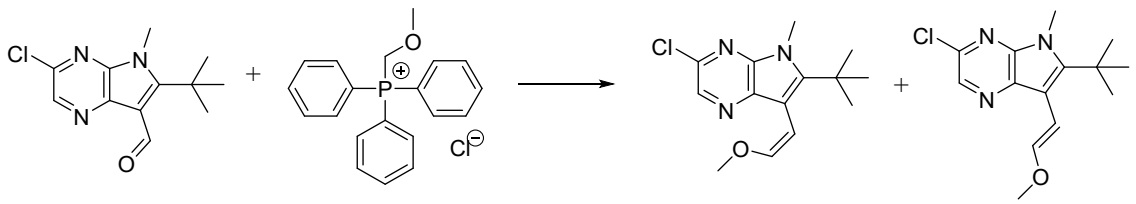
Ejemplo 125: Preparación del compuesto IV-82

Etapa 1: 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-7-carbaldehído



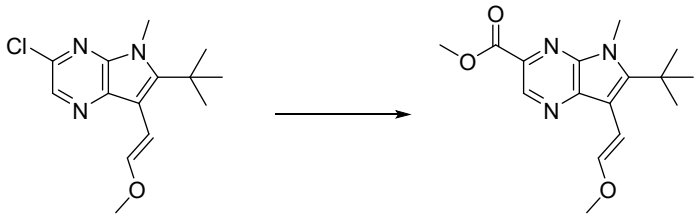
A una solución de 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (850 mg, 3.7959 mmol) en dimetilformamida (10 ml) se añadió oxicloruro de fósforo gota a gota (1.6450 g, 1 ml, 10.728 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se añadió oxicloruro de fósforo (822.50 mg, 0.5 ml, 5.3642 mmol). La mezcla se calentó a 70 °C durante 5 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (10 ml) gota a gota (exotérmica). La mezcla se purificó por fase inversa (acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1 % de 0 a 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron al alto vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-carbaldehído (950 mg, 95 %) como un sólido amarillo claro; RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.69 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 1.71 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 251.0825, encontrada 252.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-3-cloro-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina y 6-*terc*-butil-3-cloro-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



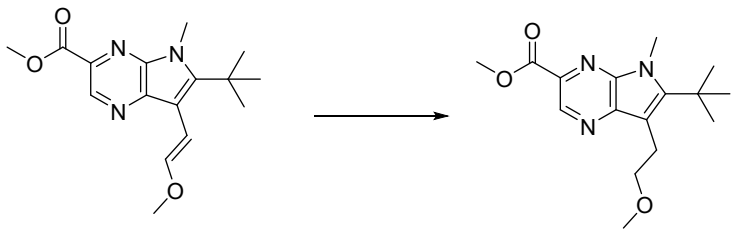
A una suspensión de cloruro de metoximetil(trifenil)fosfonio (1.5 g, 4.3757 mmol) en THF (15 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS en THF (5.5 ml de 1 M, 5.5000 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió gota a gota una solución de 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-carbaldehído (700 mg, 2.6669 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 min. La mezcla se dividió entre acetato de etilo (50 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (5-100 % MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el primer producto *Z* desead se combinaron y concentraron a alto vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (230 mg, 30 %) como un aceite de color amarillo parduzco claro; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.35 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.64 (s, 3H), 1.58 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 279.1138, encontrada 280.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos y Las fracciones que contenían el segundo producto *E* deseado se combinaron y concentraron a alto vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (450 mg, 60 %) como un sólido amarillo claro;^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 7.27 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H, solapado con solvente), 6.05 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.74 (s, 3H), 1.61 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 279.1138, encontrada 280.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: 6-*terc*-butil-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 6-*terc*-butil-3-cloro-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (445 mg, 1.5890 mmol) en metanol (10 ml) se añadió trietilamina (471.90 mg, 0.65 ml, 4.6635 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (65 mg, 0.0796 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a una presión de monóxido de carbono de 50 psi durante 18 horas. La mezcla se dejó enfriar después a temperatura ambiente, se filtró en una almohadilla de Celite y se concentró al vacío. Después, se añadió agua (15 ml) y EtOAc (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-25 % en heptano) para proporcionar 6-*terc*-butil-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 83 %) como un sólido amarillo claro; ESI-MS m/z calc. 303.1583, encontrada 304.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.85 minutos. Método de LC I.

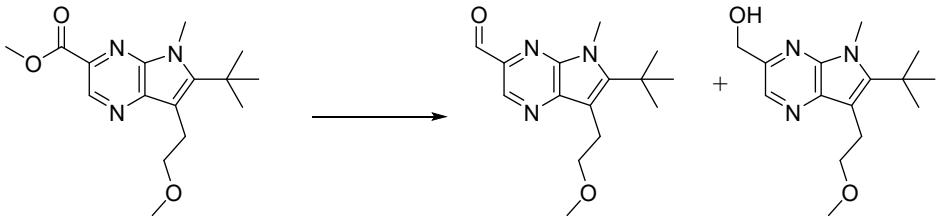
Etapa 4: 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo



Una solución de 6-*terc*-butil-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (400 mg, 1.3173 mmol), 6-*terc*-butil-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (300 mg, 0.9128 mmol) y 6-*terc*-butil-7-[(*E*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (51 mg, 0.1680 mmol) en THF (25 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió paladio sobre carbono (140 mg, 0.1316 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con hidrógeno durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante 21 horas. El crudo se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo (50 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar crudo de 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (635 mg, 82 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.42 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 1.64 (s, 9H). ESI-

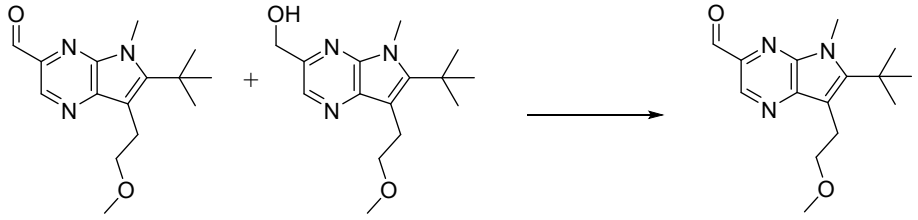
MS m/z calc. 305.1739, encontrada 306.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído y [6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol



A una solución de 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (635 mg, 1.9609 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C se añadió DIBAL gota a gota en diclorometano (6 ml de 1 M, 6.0000 mmol). La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó con metanol/agua (1/1) (10 ml). La mezcla se dividió entre agua (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). Las fases se separaron y después la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al alto vacío para proporcionar una mezcla cruda (relación aproximada 35:60, cantidad total 539 mg) de 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído, ESI-MS m/z calc. 275.1634, se encontró 276.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos, y [6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol como un aceite marrón claro; ESI-MS m/z calc. 277.179, encontrada 278.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. La mezcla se usó para la siguiente etapa sin más purificación. Método de LC I.

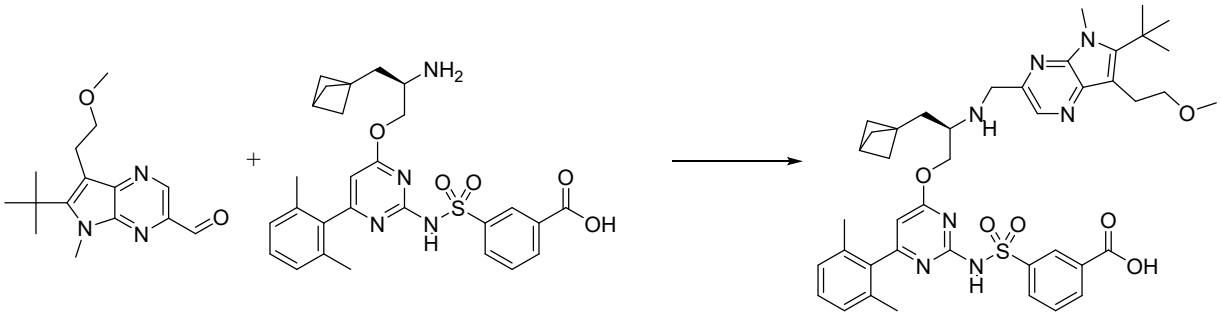
Etapa 6: 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído



A una solución de una mezcla cruda de [6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol y 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (relación aproximada 60:35, cantidad total, 450 mg, 1.59 mmol) en diclorometano (10 ml) a 0 °C se añadió periodinano de Dess-Martin (610 mg, 1.4382 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 5 horas. La mezcla se dividió entre agua (25 ml) y

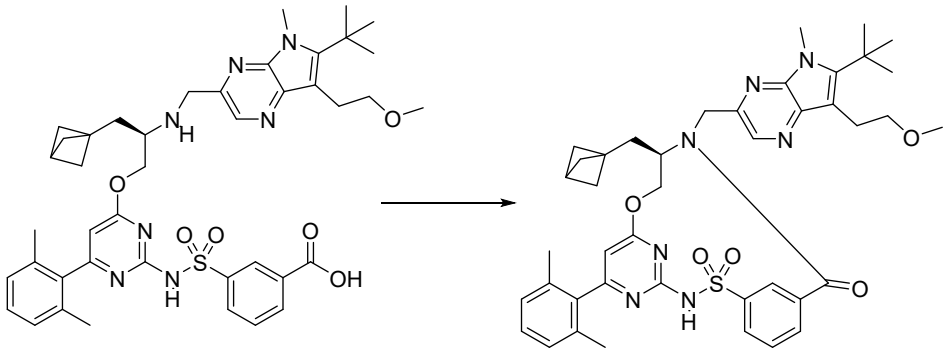
acetato de etilo (25 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a alto vacío. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente: 0 a 95 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron al alto vacío para proporcionar 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (350 mg, 81 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.09 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 3.34 - 3.27 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 1.61 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 275.1634, encontrada 276.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.25 minutos. Método de LC J.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (12 mg, 0.04358 mmol) y ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (aproximadamente 29.78 mg, 0.04794 mmol) se combinaron en DCM (5 ml). Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 5.234 mg, 4.956 µL, 0.08716 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 16.89 mg, 22.76 µL, 0.1307 mmol). Después de agitar durante 5 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 46.18 mg, 0.2179 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 minutos. La reacción se inactivó con la adición de metanol y HCl acuoso 1 M. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 70 %). ESI-MS *m/z* calc. 781.3622, encontrada 782.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos; método de LC A.

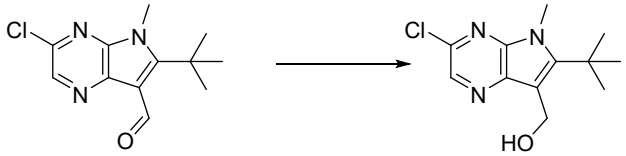
Etapa 8: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-82)



En un vial de 4 ml, se combinó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.03055 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (aproximadamente 8.045 mg, 0.04582 mmol) en DMF (0.5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilmorfolina (aproximadamente 15.46 mg, 16.80 µL, 0.1528 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (10.4 mg, 44 %). ESI-MS *m/z* calc. 763.35156, encontrada 764.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos; método de LC A.

Ejemplo 126: Preparación del compuesto IV-89

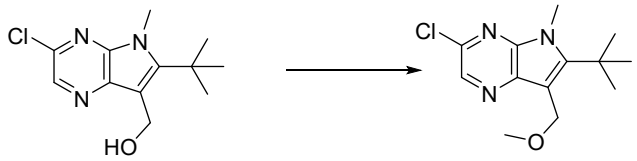
Etapa 1: (6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il)metanol



A una solución de 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-carbaldehído (792 mg, 2.9891 mmol) en metanol (15 ml) a -5 °C (salmuera/hielo) se añadió lentamente borohidruro de sodio (121 mg, 3.1983 mmol). La reacción se agitó a -5°C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con salmuera (40 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 60 ml). Las fases orgánicas se combinaron después se secó en sulfato de sodio anhidro. El solvente

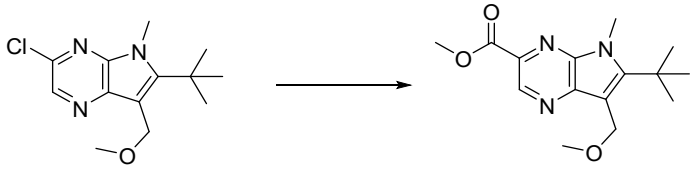
se eliminó a presión reducida para dar crudo (6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il)metanol (855 mg, 106 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 2.81 - 2.64 (m, 1H), 1.65 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 253.0982, encontrada 254.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos, método de LC I.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-3-cloro-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina



A una solución de (6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-7-il)metanol (855 mg, 3.1743 mmol) en DMF (18 ml) a 0 ˚C se añadió NaH (60 %, 330 mg, 8.2508 mmol). La solución se agitó durante 45 minutos a 0 ˚C. Se añadió gota a gota MeI (1.5276 g, 0.67 ml, 10.762 mmol) a la reacción y después la temperatura se aumentó lentamente a TA durante una hora. La reacción se inactivó con una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (10 ml) y se diluyó con éter dietílico (30 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2x20 ml) y salmuera (15 ml). La fase orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró para dar 6-*terc*-butil-3-cloro-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina cruda (985 mg, 114 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.37 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.65 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 267.1138, encontrada 268.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos, método de LC I.

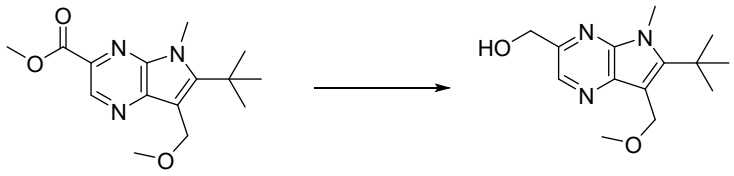
Etapa 3: 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo



En un tubo sellado, una solución de 6-*terc*-butil-3-cloro-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1.097 g, 3.7775 mmol) en metanol (20 ml) se mezcló con trietilamina (871.20 mg, 1.2 ml, 8.6095 mmol). El sistema se purgó con nitrógeno después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (168 mg, 0.2057 mmol). La reacción se agitó a 100 °C en atmósfera de monóxido de carbono (50 psi). La mezcla se agitó durante la noche a 100 °C, después se enfrió a 25 °C. La mezcla se purgó con nitrógeno y se concentró al vacío. El sólido resultante se diluyó con acetato de etilo (40 ml) y agua (15 ml) Las capas se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas se combinaron después se lavaron con agua (15 ml) y salmuera (15 ml), se secaron en sulfato de

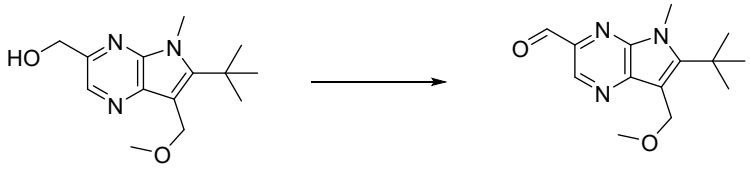
sodio, se filtraron, y evaporaron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó de 10 % a 60 % de acetato de etilo en heptanos para dar 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (1.023 g, 93 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.68 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 291.1583, encontrada 292.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos, método de LC I.

Etapa 4: [6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol



Una solución de 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (1.023 g, 3.5078 mmol) en DCM (40 ml) se enfrió a -78 °C después se añadió una solución de DIBAL en DCM (11 ml de 1 M, 11.000 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la reacción se agitó a TA durante 2 h. La reacción se enfrió a 0 ˚C y se añadió metanol-agua (1:1, 5 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 5 minutos después se calentó a temperatura ambiente. Se añadió EtOAc (5 ml) a la reacción, después se concentró al vacío para eliminar MeOH. El residuo se diluyó con EtOAc (75 ml), se lavó con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secó en sulfato de sodio, se filtró y se concentró al *vacío* para dar [6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol crudo (724 mg, 63 %) como un sólido de color beige. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 4.93 - 4.85 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 1.66 (s, 9H), 1 protón perdido (protón lábil). ESI-MS m/z calc. 263.1634, encontrada 264.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos, método de LC I.

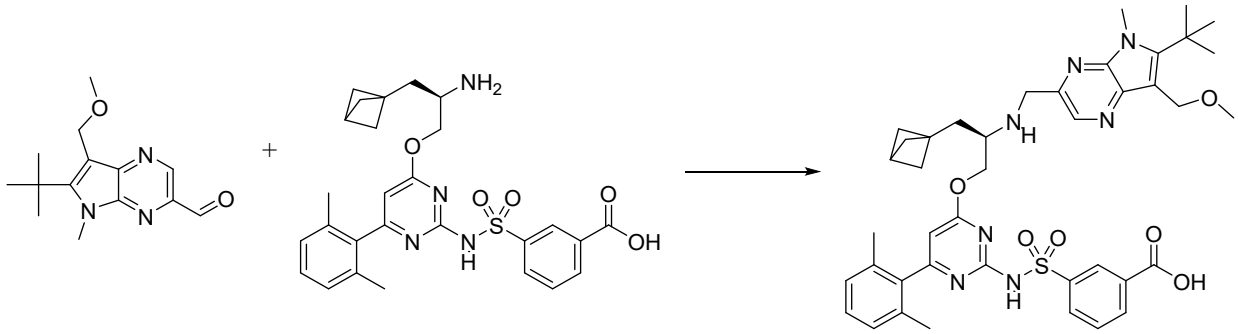
Etapa 5: 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído



A una solución agitada de [6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol (724 mg, 2.2270 mmol) en DCM (100 ml) a 0 ˚C se añadió peryodinano de Dess-Martin (1.42 g, 3.3479 mmol). La reacción se agitó 30 minutos después a TA durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó después mediante la adición de una solución acuosa al 10 % de tiosulfato de sodio (30 ml), agua (12 ml), bicarbonato de sodio acuoso saturado (20 ml) e hidróxido de sodio

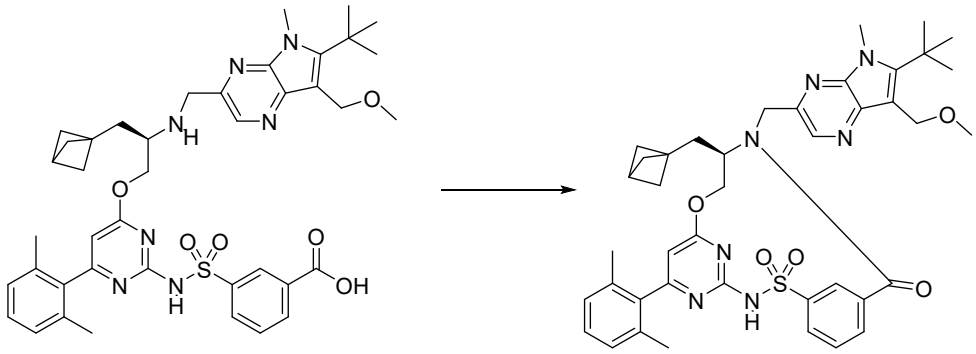
acuoso 1N para ajustar el pH hasta 9 (alrededor de 15 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron después, y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (25 ml), se secaron en sulfato de sodio, y se filtraron. El residuo se purificó por cromatografía en un cartucho de gel de sílice, que eluyó de 0 % a 30 % de acetato de etilo en heptanos para dar 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (283 mg, 46 %) ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.41 (s, 3H), 1.69 (s, 9H) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 261.1477, encontrada 262.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.12 minutos. Método de LC J.

Etapa 6: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil) pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, 6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (12 mg, 0.04592 mmol) y ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (aproximadamente 25.93 mg, 0.04175 mmol) se combinaron en DCM (0.5 ml). Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 5.013 mg, 4.747 µL, 0.08348 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 16.18 mg, 21.81 µL, 0.1252 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 44.23 mg, 0.2087 mmol). La agitación continuó a 0 °C durante 1 hora. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* calc. 767.3465, encontrada 768.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos; método de LC A.

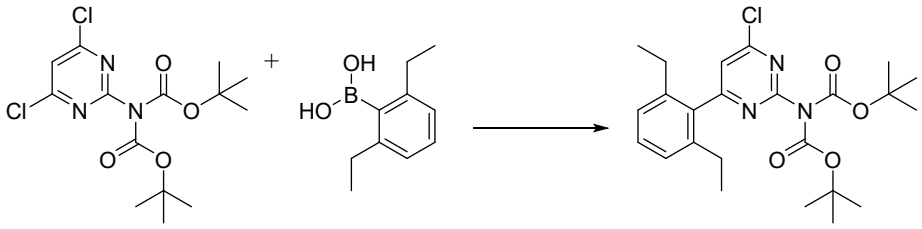
Etapa 7: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[[6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-89)



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24 mg, 0.02984 mmol) y 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (aproximadamente 7.859 mg, 0.04476 mmol) se combinaron en DMF (0.5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilmorfolina (aproximadamente 15.09 mg, 16.40 µL, 0.1492 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-12-[[6-*terc*-butil-7-(metoximetil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (5.4 mg, 22 %). ESI-MS *m/z* calc. 749.33594, encontrada 750.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos; método de LC A.

Ejemplo 127: Preparación del compuesto IV-92

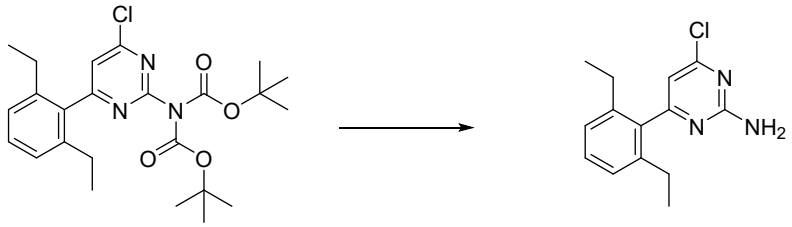
Etapa 1: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



En un vial de 4 ml, se combinaron *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1.65 g, 4.530 mmol) y ácido (2,6-dietilfenil)borónico (806 mg, 4.527 mmol) en

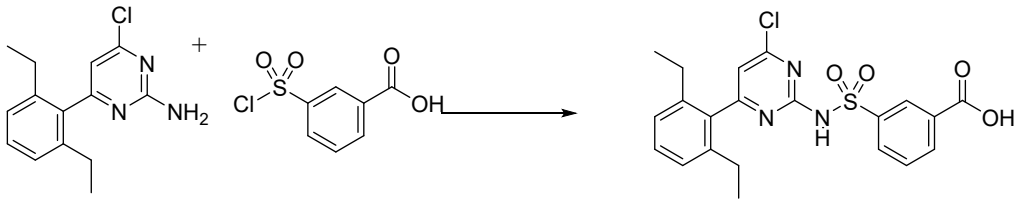
DME (12.4 ml). Se añadió una solución acuosa de carbonato de cesio (3.1 ml de 2 M, 6.200 mmol). [1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio, en complejo con diclorometano (186 mg, 0.2278 mmol) se añadió por último bajo gas nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a 85 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (75 ml) y se lavó con agua (1× 75 ml) y salmuera (1× 75 ml). La capa orgánica se secó en sulfato de sodio, se filtró, y se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-10 % durante 30 minutos) proporcionó *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.35 g, 65 %) como un aceite incoloro claro. ESI-MS *m/z* calc. 461.20813, encontrada 462.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-amina



Una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (1.35 g, 2.922 mmol) en 1,4-dioxano (5.5 ml) se enfrió hasta 0 °C antes de la adición gota a gota de HCl en 1,4-dioxano (4.0 ml de 4 M, 16.00 mmol). El baño de enfriamiento se retiró, y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con la adición de NaOH acuoso (1 M, 75 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. Se obtuvo 4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-amina (611 mg, 80 %) como un aceite incoloro transparente que se cristalizó al reposar. ESI-MS *m/z* calc. 261.10327, encontrada 262.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos. Método de LC A.

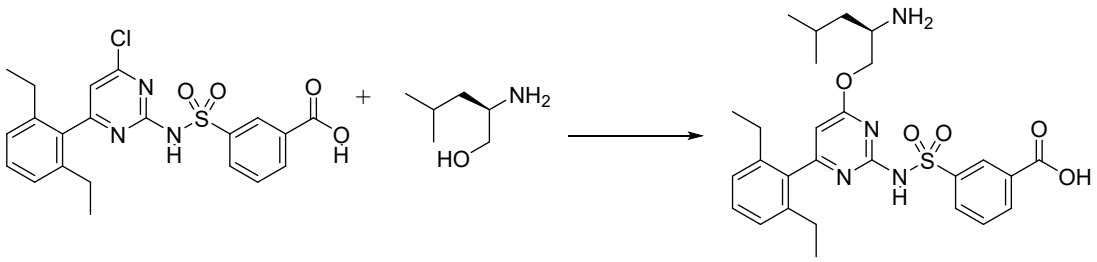
Etapa 3: ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un matraz de fondo redondo, se disolvió 4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-amina (611 mg, 2.334 mmol) en THF (6 ml). Se añadió 2-metilbutan-2-olato sólido (sal de sodio) (1.03 g,

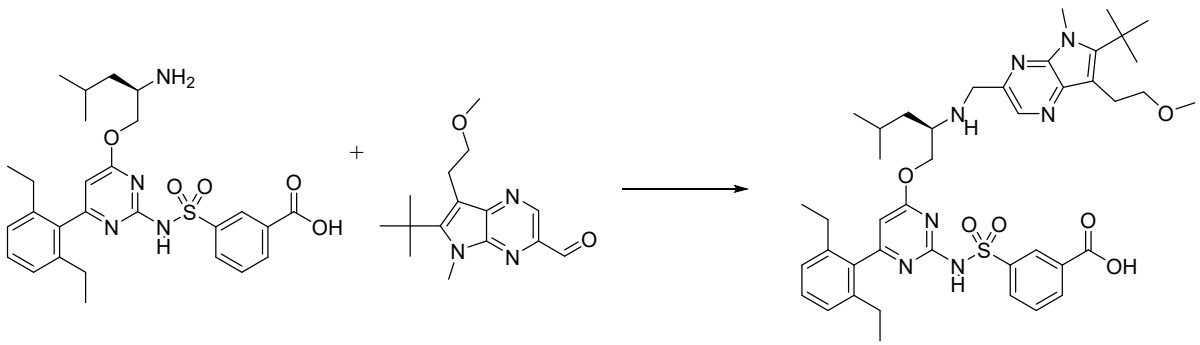
9.353 mmol), y la mezcla se agitó a 45 °C durante 15 minutos. Después se enfrió hasta 0 °C antes de la adición lenta a lo largo de las gotas de una solución de ácido 3-clorosulfonilbenzoico (669 mg, 3.032 mmol) en THF (5 ml). Después de 30 minutos de agitación, se añadió HCl acuoso (1 M, 50 ml). Se extrajo con EtOAc (2× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. La purificación por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (EtOAc/hexanos al 0-100 % durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (478 mg, 46 %) como un aceite incoloro transparente que comenzó a cristalizarse al reposar. ESI-MS *m/z* calc. 445.0863, encontrada 446.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



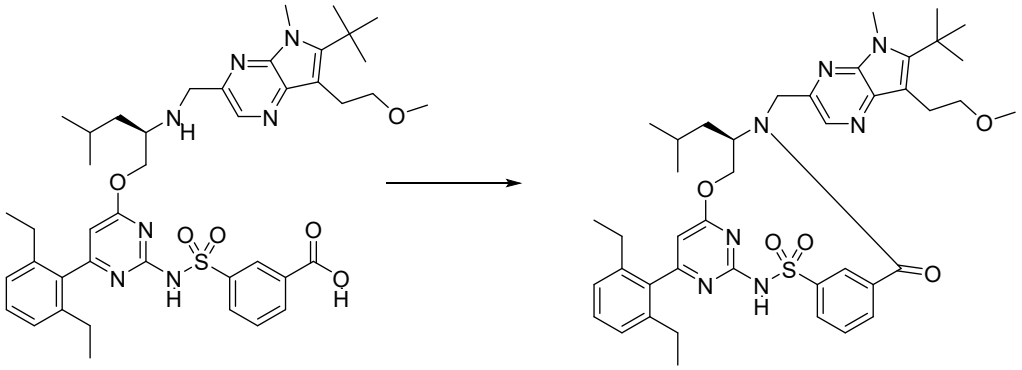
En un matraz de fondo redondo, el (2*R*)-2-amino-4-metil-pentan-1-ol (35 mg, 0.2987 mmol) se disolvió en THF (2.4 ml). Se añadió HCl en dioxano (370 µL de 4 M, 1.480 mmol). Los compuestos volátiles se eliminaron a presión reducida. Se volvió a disolver en THF (2.4 ml), y se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (120 mg, 0.2691 mmol). Mientras estaba en un baño de agua a temperatura ambiente, se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (155 mg, 1.613 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó con HCl frío 1 M acuoso (75 ml). Después de agitar, la mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 75 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1× 75 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se recogió en EtOAc (aproximadamente 3 ml) y se trituró con hexano (aproximadamente 10 ml). Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (99 mg, 65 %) como un sólido de color beige. ESI-MS *m/z* calc. 526.225, encontrada 527.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.13 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 0.03552 mmol) y 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (aproximadamente 10.76 mg, 0.03907 mmol) se combinaron en DCM. Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 4.266 mg, 4.040 µL, 0.07104 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 13.78 mg, 18.57 µL, 0.1066 mmol). Después de agitar durante 10 minutos, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 37.64 mg, 0.1776 mmol). La agitación continuó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con la adición de metanol y HCl acuoso 1 M. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (14 mg, 48 %). ESI-MS *m/z* calc. 785.39343, encontrada 786.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos; método de LC A.

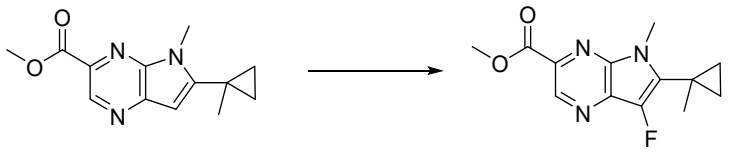
Etapa 6: (11*R*)-12-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dietilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetraza-triciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-92)



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]-4-metil-pentoxi]-6-(2,6-dietilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (14 mg, 0.01702 mmol) y CDMT (aproximadamente 4.482 mg, 0.02553 mmol) se combinaron en DMF (0.5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de 4-metilmorfolina (aproximadamente 8.608 mg, 9.357 µL, 0.08510 mmol). El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-12-[[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-6-(2,6-dietilfenil)-11-isobutil-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (2.9 mg, 22 %). ESI-MS *m/z* calc. 767.3829, encontrada 768.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos; método de LC A.

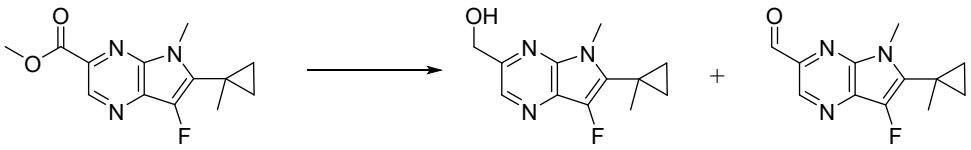
Ejemplo 128: Preparación del compuesto IV-93

Etapa 1: 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo



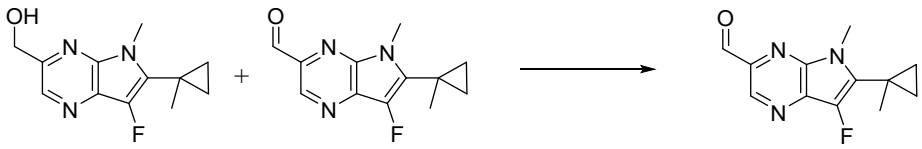
A una solución de 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (1.84 g, 7.4042 mmol) en acetonitrilo (37 ml) se añadió selectflúor (3.15 g, 8.8918 mmol) y piridina (4.1244 g, 4.2 ml, 52.142 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 16 h a esa temperatura. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho de C_{18}, elución con un gradiente de 55 a 65 % de MeCN en agua para proporcionar después de la evaporación metilo 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato (612.4 mg, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.49 (s, 3H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 1.03 - 0.97 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 263.107, encontrada 264.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.73 minutos, método de LC I.

Etapa 2: 7-Fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metanol y 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído



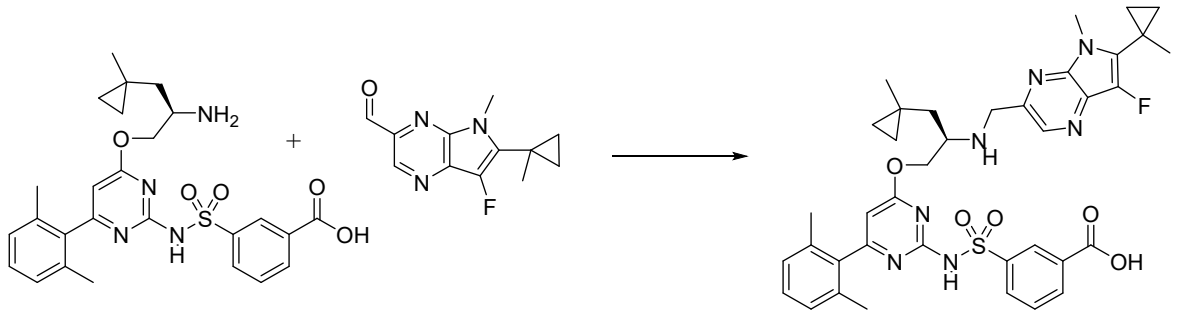
A una solución de 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (511.1 mg, 1.9394 mmol) en diclorometano (10 ml) a -78 °C se añadió hidruro de diisobutilaluminio (en hexanos) (4.3 ml de 1 M, 4.3000 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y después la reacción se inactivó mediante una adición lenta de EtOAc (20 ml). A la mezcla de reacción, se añadió una solución acuosa al 10 % de sal de Rochelle (100 ml) y EtOAc (100 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 15 minutos, y los volátiles se retiraron a presión reducida. Se añadió EtOAc (100 ml) de nuevo, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro y se filtraron para proporcionar 426.7 mg de una mezcla (relación aproximada 70:30) de [7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol, ESI-MS m/z calc. 235.1121, encontrada 236.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos y 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído, ESI-MS m/z calc. 233.0964, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos como un sólido amarillo. Método de LC I.

Etapa 3: 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carbaldehído



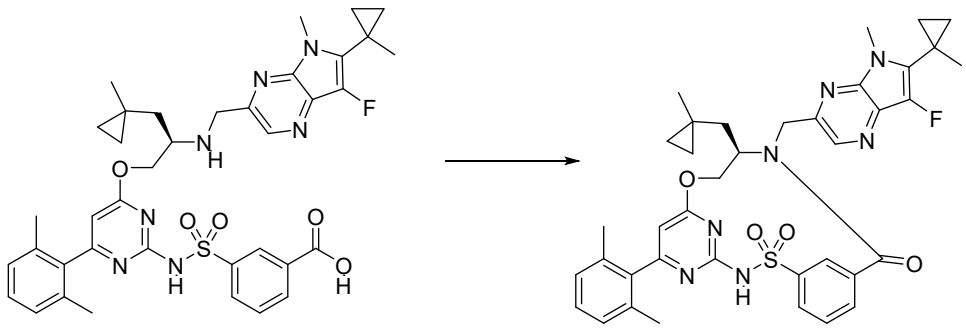
A una solución a 0 °C de la misma mezcla (426.7 mg) de [7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol y [7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol en diclorometano (20 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (680 mg, 1.6032 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Se añadió una mezcla de solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (50 ml), bicarbonato de sodio saturado (50 ml), agua (20 ml) y NaOH 1 N (20 ml, para alcanzar pH = 9) y la mezcla de reacción se agitó durante 40 minutos. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio y se filtró. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó después por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptanos para proporcionar después de la evaporación 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (380.8 mg, 90 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.16 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (s, 3H), 1.16 - 1.11 (m, 2H), 1.05 - 1.00 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 233.0964, encontrada 234.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos, método de LC I.

Etapa 4: ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil) pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Un vial de 4 ml se cargó bajo nitrógeno con ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-metilciclopropil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (79.2 mg, 0.1448 mmol), 7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (38.8 mg, 0.1663 mmol), DCM anhidro (0.9 ml), y ácido acético (9.9 µL, 0.1741 mmol). La mezcla se enfrió en un baño de enfriamiento. Se añadió DIEA (37.9 µL, 0.2176 mmol), seguido de triacetoxiborohidruro de sodio (156.2 mg, 0.7370 mmol), y la reacción se agitó vigorosamente a 0 °C durante 1 h. La reacción se inactivó con HCl acuoso 3 N, se diluyó con MeOH y DMSO y la solución resultante se filtró. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) proporcionó ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil)propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (80.8 mg, 77 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 727.2952, encontrada 728.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.55 minutos. Método de LC A.

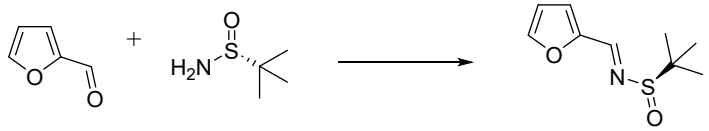
Etapa 5: (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil) pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-93)



El ácido 3-[[4-(2,6-Dimetilfenil)-6-[(2*R*)-2-[[7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]-3-(1-metilciclopropil) propoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (80.8 mg, 0.1110 mmol) se combinó con CDMT (31.0 mg, 0.1766 mmol) en DMF (11 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (36.7 µL, 0.3338 mmol) mediante jeringa y la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Después, se retiró el baño de enfriamiento y se continuó la agitación durante 16 horas adicionales a temperatura ambiente. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 25 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con 25 ml adicionales de acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron 2 x 25 ml con salmuera, se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (11*R*)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[7-fluoro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-11-[(1-metilciclopropil)metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetraza-triciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (15.6 mg, 20 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.24 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.02 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.87 - 1.83 (m, 1H), 1.50 - 1.39 (m, 4H), 1.04 (t, *J* = 8.5 Hz, 2H), 0.97 - 0.86 (m, 2H), 0.54 (s, 3H), 0.44 - 0.34 (m, 1H), 0.33 - 0.24 (m, 1H), 0.20 - 0.11 (m, 1H), 0.07 - 0.02 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 709.28467, encontrada 710.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 129: Preparación del compuesto IV-96

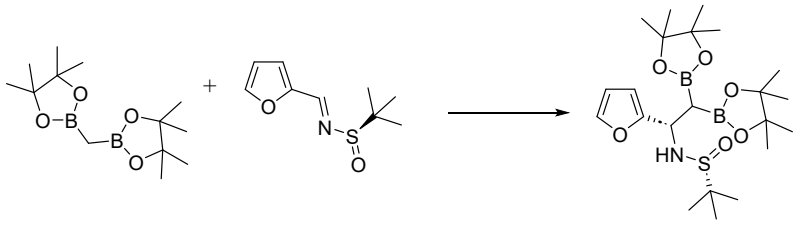
Etapa 1: (*NE*,*R*)-*N*-(2-furilmetileno)-2-metil-propano-2-sulfinamida



A una solución de furan-2-carbaldehído (8.1200 g, 7 ml, 84.509 mmol) en tolueno (250 ml) se añadió (*R*)-2-metilpropano-2-sulfinamida (5 g, 41.254 mmol) y bisulfato de potasio (11.5 g, 84.454 mmol). Después de agitar a 45 °C durante 20 horas, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta la sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Columna: 120 g. Gradiente: acetato de etilo al 0-25 % en heptanos) para proporcionar (*NE,R*)-*N*-(2-furilmetileno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (5.3 g, 64 %) como un aceite marrón; ^{1}H RMN

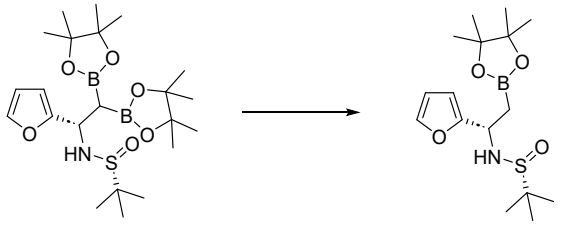
(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.00 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 6.56 (dd, *J* = 3.5, 1.8 Hz, 1H), 1.24 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 199.0667, encontrada 200.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida



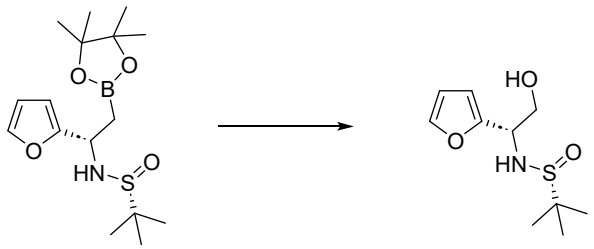
A una solución de TMP (4.3200 g, 4 ml, 30.583 mmol) en THF (25 ml) bajo nitrógeno a 0 °C se añadió gota a gota *n*-BuLi en hexanos (12 ml de 2.5 M, 30.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Una solución de 4,4,5,5-tetrametil-2-[(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil]-1,3,2-dioxaborolano (8.3 g, 30.974 mmol) en THF (25 ml) se añadió mediante jeringa. La mezcla de reacción se dejó en agitación a 0 °C durante 10 minutos. Después, la mezcla de reacción se enfrió hasta –78 °C y se añadió gota a gota una solución de (*NE,R*)-*N*-(2-furilmetileno)-2-metil-propano-2-sulfinamida (5.2 g, 25.886 mmol) en THF (15 ml). La mezcla de reacción se dejó en agitación a –78 °C durante otras 4 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml) a –78 °C. El baño de enfriamiento se eliminó, y la mezcla acuosa se extrajo con DCM (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en heptanos de 0 a 40 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron para proporcionar (R)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (12.1 g, 77 %) como un sólido amarillo claro; ESI-MS m/z calc. 467.2684, encontrada 468.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida



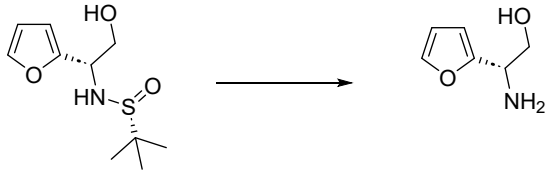
A una solución de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2,2-bis(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (12.1 g, 19.967 mmol) en acetonitrilo (121 ml) se añadió agua (400.00 mg, 0.4 ml, 22.203 mmol) seguido de CsF (3.4 g, 22.383 mmol). La mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 horas. Se añadió éter dietílico (75 ml). La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite corta, se lavó con éter dietílico (50 ml) y se concentró a presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en heptanos de 0 a 40 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron para proporcionar (R)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3.6 g, 47 %) como un aceite incoloro, que solidificó después del reposo; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 - 7.30 (m, 1H), 6.30 - 6.26 (m, 1H), 6.19 - 6.15 (m, 1H), 4.68 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.23 - 1.17 (m, 21H). ESI-MS m/z calc. 341.1832, se encontró 342.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos y un segundo lote de (R)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1.1 g, 13 %) como un aceite marrón, que se solidificó al reposar; ESI-MS m/z calc. 341.1832, encontrada 342.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida



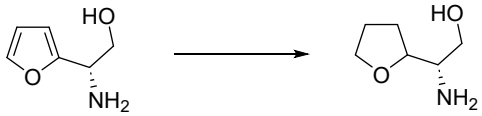
A una solución de (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (3.55 g, 9.1955 mmol) en THF (50 ml) y agua (50 ml) se añadió perborato de sodio tetrahidratado (7 g, 45.496 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se dividió entre diclorometano (50 ml) y agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en diclorometano de 0 a 50 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al alto vacío para proporcionar (*R*)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1.85 g, 84 %) como un aceite incoloro; ESI-MS m/z calc. 231.0929, encontrada 232.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (2*S*)-2-amino-2-(2-furil)etanol



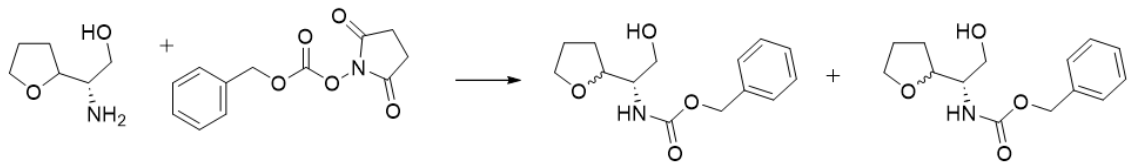
A una solución de (R)-*N*-[(1*S*)-1-(2-furil)-2-hidroxi-etil]-2-metil-propano-2-sulfinamida (1.85 g, 7.7659 mmol) en metanol (40 ml) se añadió HCl en dioxano (10 ml de 4 M, 40.000 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se precipitó con MTBE (10 ml) y heptano (20 ml). El precipitado se lavó con éter dietílico frío (15 ml) seguido de heptanos (2 x 25 ml) El solvente se eliminó a alto vacío para dar (2*S*)-2-amino-2-(2-furil)etanol (sal de clorhidrato) (1.21 g, 90 %) como un sólido blanco; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (br. s., 3H), 7.71 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.59 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H), 6.49 (dd, *J* = 3.2, 1.7 Hz, 1H), 5.61 (br. s., 1H), 4.34 (t, *J* = 5.6 Hz, 1H), 3.90 - 3.71 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 127.0633, encontrada 128.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.21 minutos, método de LC I.

Etapa 6: (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol



A una solución de (2*S*)-2-amino-2-(2-furil)etanol (sal de clorhidrato) (1.2 g, 6.9681 mmol) y (2*S*)-2-amino-2-(2-furil)etanol (sal de clorhidrato) (265 mg, 1.5388 mmol) en metanol (24 ml) se añadió hidróxido de paladio (20 % sobre carbono con 50 % de humedad) (250 mg, 10 % p/p, 0.1780 mmol). La mezcla se burbujeó con nitrógeno. La mezcla de reacción se purgó con hidrógeno tres veces. Se agitó a 45 °C bajo hidrógeno a 100 psi durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró en Celite y se lavó con metanol (25 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida, coevaporado con MeCN (3 veces) y liofilizado para dar (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol (sal de clorhidrato) (1.45 g, 94 %) como aceite incoloro pegajoso; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 - 7.87 (m, 3H), 5.35 (t, *J* = 4.9 Hz, 0.5H), 5.29 (t, *J* = 4.4 Hz, 0.5H), 4.01 - 3.85 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 1H), 3.72 - 3.57 (m, 2H), 3.57 - 3.48 (m, 1H), 3.15 - 3.07 (m, 0.5H), 3.01 - 2.93 (m, 0.5H), 2.03 - 1.94 (m, 0.5H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.59 (m, 0.5H). ESI-MS m/z calc. 131.0946, encontrada 132.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos. Método de LC I.

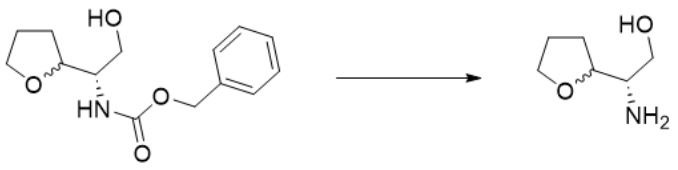
Etapa 7: *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato, pico 1 de SFC, isómero A, y *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo, pico 2 de SFC, isómero B



Isómero A Isómero B

A una solución agitada de (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol (sal de clorhidrato) (1.2 g, 6.6073 mmol) en una mezcla de THF (30 ml) y agua (30 ml) se añadió carbonato de bencilo (2,5-dioxopirrolidin-1-il) (2 g, 8.0251 mmol) y bicarbonato de sodio (4 g, 47.615 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera (25 ml), se secaron en sulfato de magnesio, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite incoloro. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían los productos deseados se combinaron y concentraron a alto vacío. La mezcla resultante de diastereómeros se purificó mediante separación por SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna 5 um, amilosa 1 (250 x 30 mm, 43.7 mg/ml, 21.8 mg/inyección), 40 °C, eluyente: metanol al 30 % (DEA al 1 %) y CO_2 al 90 %, régimen de flujo: 100 ml/min, volumen de inyección: 500 µl, presión: 100 bares, longitud de onda: 210 nm. La evaporación de solventes proporcionó los dos diastereoisómeros de la siguiente manera: Isómero A, pico 1 de SFC, *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (631 mg, 36 %) como un aceite incoloro;^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.42 - 7.29 (m, 5H), 5.36 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.10 - 4.01 (m, 1H), 3.93 - 3.79 (m, 3H), 3.78 - 3.68 (m, 2H), 2.76 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.82 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 265.1314, encontrada 266.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos; e isómero B, pico 2 de SFC,*N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (700 mg, 40 %) como un aceite incoloro; ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.41 - 7.30 (m, 5H), 5.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.00 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.96 - 3.86 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 3H), 2.73 (br. s., 1H), 2.09 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 265.1314, encontrada 266.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos. Método de LC I.

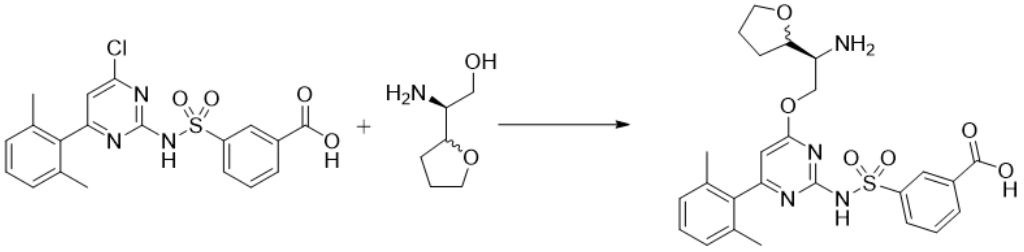
Etapa 8: (2*S*)-2-Amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol, isómero A



Isómero A Isómero A

Una solución de *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (630 mg, 2.3723 mmol) (isómero A) en metanol (20 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos después se añadió paladio en carbono (255 mg, 10 % p/p, 0.2396 mmol). La suspensión se burbujeó con hidrógeno durante 10 minutos después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La suspensión se roció con nitrógeno durante 10 minutos después se filtró a través de Celite y sobre un filtro de jeringa. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado combinado se coevaporó con solución de HCl en éter dietílico (2 M, 5 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida, coevaporado con MeCN (3 veces) y liofilizado para dar (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol isómero A (sal de clorhidrato) (365 mg, 87 %) como aceite marrón; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.02 (br. s., 3H), 5.33 (br. s., 1H), 3.89 (q, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (td, *J* = 7.8, 5.9 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 11.7, 6.1 Hz, 1H), 3.02 - 2.91 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.78 (m, 2H), 1.71 - 1.60 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 131.0946, encontrada 132.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.54 minutos, método de LC J.

Etapa 9: ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero A

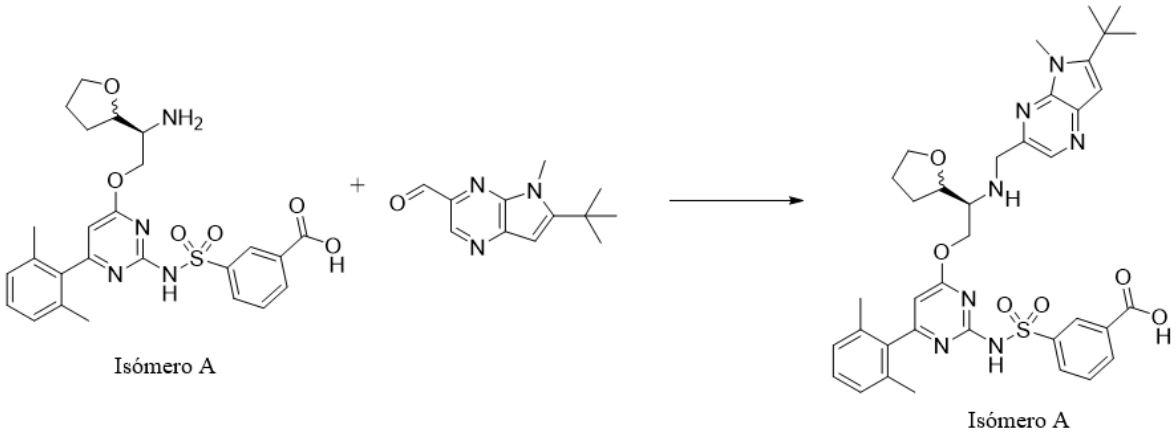


Isómero A Isómero A

El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (200 mg, 0.4786 mmol) se combinó con (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol isómero A (sal de clorhidrato) (aproximadamente 96.27 mg, 0.5743 mmol) en THF (1.3 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (aproximadamente 276.0 mg,

2.872 mmol) en una porción. El recipiente de reacción se calentó al tacto y la agitación continuó durante 1 hora sin calentamiento externo. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron, y se añadió un volumen igual de salmuera a la capa acuosa, que después se extrajo un acetato de etilo adicional 4 x. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar el ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero A (sal de clorhidrato) (290.3 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 512.173, encontrada 513.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.4 minutos; método de LC B.

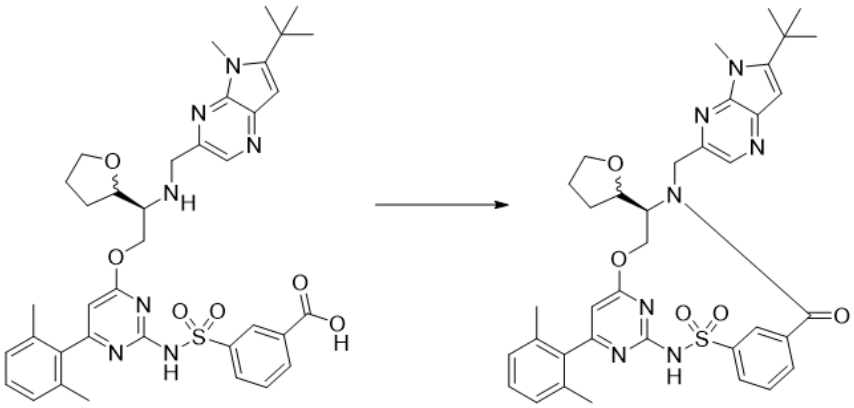
Etapa 10: ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero A



El ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero A (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.04098 mmol) se combinó con 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (9.9 mg, 0.04557 mmol) en DCM (0.3 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió AcOH (5 µl, 0.08792 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento/agua. Se añadió DIPEA (20 µl, 0.1148 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a 0 °C después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol). Después de 45 minutos a 0 °C, la reacción se inactivó con 0.3 ml de HCl 3 M (ac), después se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (1-99 % de ACN en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar el ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero A (sal de clorhidrato) (19.8 mg, 64 %).ESI-

MS *m/z* calc. 713.29956, encontrada 714.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos; método de LC B.

Etapa 11: (11*S*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-tetrahidrofuran-2-il-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero A (Compuesto IV-96)

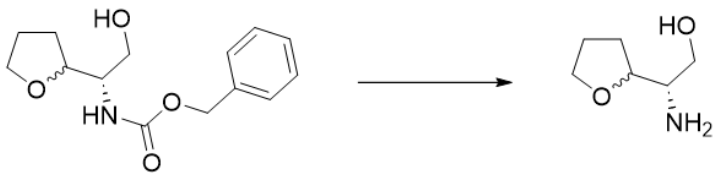


Isómero A Isómero A

El ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero A (sal de clorhidrato) (19.8 mg, 0.02639 mmol) se combinó con CDMT (6 mg, 0.03417 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió *N*-metilmorfolina (20 µL, 0.1819 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas después se concentró mediante evaporación giratoria. Después de eliminar los volátiles el residuo resultante se disolvió en metanol, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar (11*S*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-tetrahidrofuran-2-il-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona isómero A (10.1 mg, 53 %). ESI-MS *m/z* calc. 695.289, encontrada 696.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.62 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.66 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.31 - 4.24 (m, 1H), 4.22 (s, 3H), 4.09 - 4.03 (m, 1H), 3.96 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.82 (q, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.02 - 1.96 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 2H), 1.54 (s, 9H).

Ejemplo 130: Preparación del compuesto IV-97

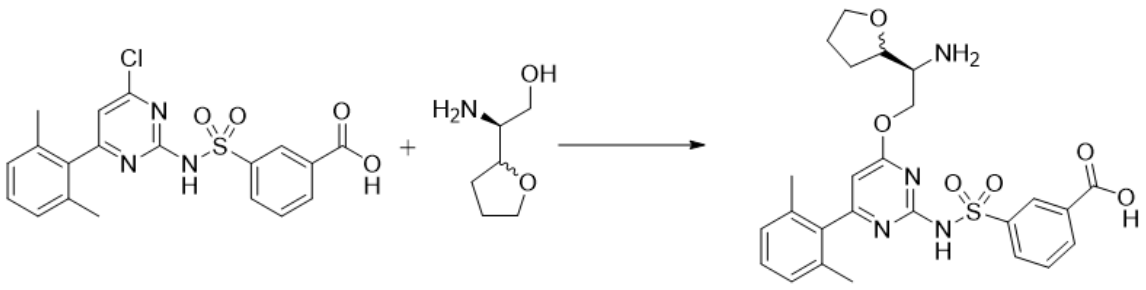
Etapa 1: (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol isómero B



Isómero B Isómero B

Una solución de *N*-[(1*S*)-2-hidroxi-1-tetrahidrofuran-2-il-etil]carbamato de bencilo (700 mg, 2.6358 mmol) (pico 2 de SFC quiral, isómero B) en metanol (20 ml) se roció con nitrógeno durante 10 minutos después se añadió paladio en carbono (280 mg, 10 %p/p, 0.2631 mmol). La suspensión se burbujeó con hidrógeno durante 10 minutos después se agitó en una atmósfera de hidrógeno durante la noche. La suspensión se roció con nitrógeno durante 10 minutos después se filtró a través de Celite y sobre un filtro de jeringa. La almohadilla de Celite se lavó con MeOH (2 x 25 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La mezcla se filtró a través de una almohadilla de Celite y la almohadilla se lavó con MeOH (20 ml). El filtrado combinado se coevaporó con solución de HCl en éter dietílico (2 M, 5 ml). El filtrado se evaporó a presión reducida, se coevaporó con MeCN (3 veces) y se liofilizó para dar (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol isómero B (sal de clorhidrato) (440 mg, 95 %) como un aceite parduzco claro; ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.13 (br. s., 3H), 5.15 (br. s., 1H), 3.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (dd, *J* = 11.5, 6.6 Hz, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.85 - 1.74 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 131.0946, encontrada 132.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos. Método de LC J.

Etapa 2: ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero B

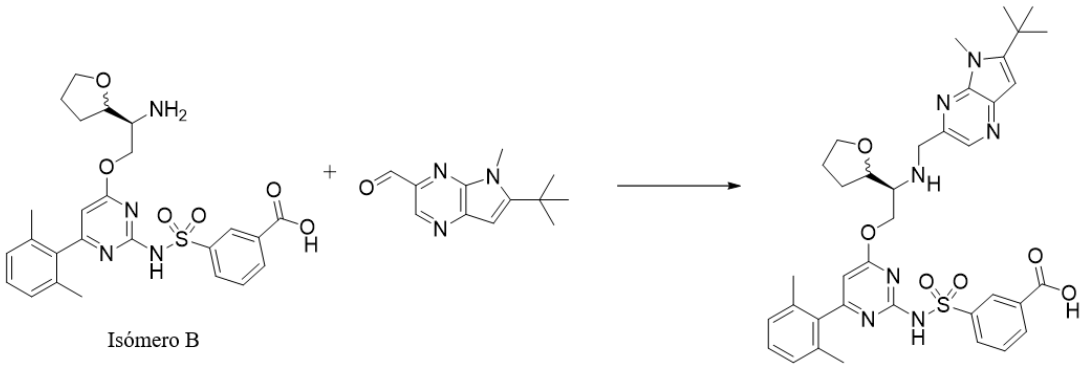


Isómero B Isómero B

El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (200 mg, 0.4786 mmol) se combinó con (2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etanol;iómero de hidrocloruro B (aproximadamente 96.27 mg, 0.5743 mmol) en THF y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (aproximadamente 276.0 mg, 2.872 mmol) en una

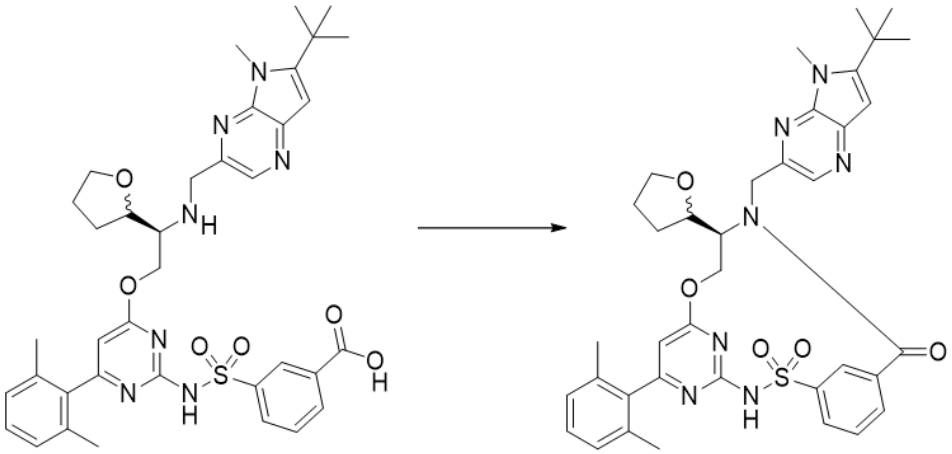
porción. El recipiente de reacción se calentó al tacto y la agitación continuó durante 1 hora sin calentamiento externo. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron, y se añadió un volumen igual de salmuera a la capa acuosa, que después se extrajo un acetato de etilo adicional 4x. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron en sulfato de sodio y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero B (sal de clorhidrato) (293.8 mg, 101 %). ESI-MS *m/z* calc. 512.173, encontrada 513.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.39 minutos; método de LC B

Etapa 3: ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, isómero B



El ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-amino-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero B (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.04098 mmol) se combinó con 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (9.9 mg, 0.04557 mmol) en DCM (0.3 ml) y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió AcOH (5 µl, 0.08792 mmol) y la reacción se agitó durante 10 minutos adicionales a temperatura ambiente, después se enfrió hasta 0 °C en un baño de enfriamiento/agua. Se añadió DIPEA (20 µl, 0.1148 mmol) y la reacción se agitó durante 15 minutos adicionales a 0 °C después de lo cual se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (60 mg, 0.2831 mmol). Después de 45 minutos a 0 °C la reacción se inactivó con 0.3 ml de HCl 3 M (ac), después se diluyó con metanol, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar el ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero B (sal de clorhidrato) (23.3 mg, 76 %). ESI-MS *m/z* calc. 713.29956, encontrada 714.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.55 minutos; método de LC B.

Etapa 4: (11*S*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-tetrahidrofuran-2-il-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona, isómero B (Compuesto IV-97)

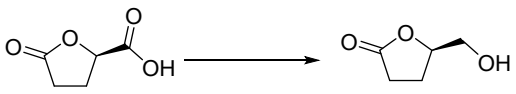


Isómero B Isómero B

El ácido 3-[[4-[(2*S*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-2-tetrahidrofuran-2-il-etoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico isómero B (sal de clorhidrato) (23.3 mg, 0.03105 mmol) se combinó con CDMT (7 mg, 0.03987 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente, y se añadió *N*-metilmorfolina (25 µL, 0.2274 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas después se concentró mediante evaporación giratoria. Después de eliminar los volátiles el residuo resultante se disolvió en metanol, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar (11*S*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-2,2-dioxo-11-tetrahidrofuran-2-il-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (12.2 mg, 55 %). ESI-MS *m/z* calc. 695.289, encontrada 696.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.61 - 5.43 (m, 2H), 4.86 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.73 - 4.64 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.83 - 1.78 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.34 - 1.26 (m, 2H).

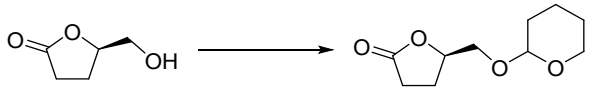
Ejemplo 131: Preparación del compuesto IV-98

Etapa 1: (5*R*)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-ona



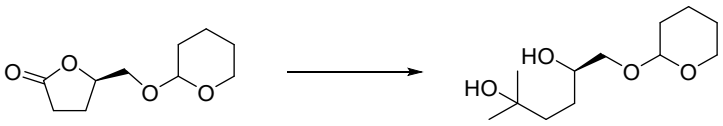
A una solución de ácido (2*R*)-5-oxotetrahidrofuran-2-carboxílico (4 g, 29.209 mmol) en THF anhidro (28 ml) a -78 °C se añadió gota a gota bajo nitrógeno una solución de complejo tetrahidrofurano de borano (en THF) (44 ml de 1 M, 44 000 mmol). La solución se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente en el baño de hielo seco y se agitó durante 16 horas. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió MeOH (30 ml) lentamente gota a gota. La solución se evaporó a presión reducida y el material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-50 % en DCM). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se volvieron a purificar mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (5*R*)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-ona (2.69 g, 75 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.64 (tdd, *J* = 7.3, 4.6, 2.8 Hz, 1H), 3.92 (dd, *J* = 12.5, 2.9 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 12.5, 4.6 Hz, 1H), 2.70 - 2.50 (m, 2H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.32 - 2.10 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 116.0473, encontrada 117.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.26 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: (5*R*)-5-(Tetrahidropiran-2-iloximetil)tetrahidrofuran-2-ona



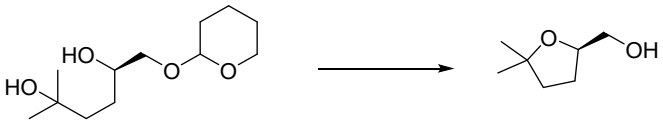
A una solución de (5*R*)-5-(hidroximetil)tetrahidrofuran-2-ona (6.93 g, 59.682 mmol) en DCM anhidro (48 ml) se añadió a temperatura ambiente 3,4-dihidro-2*H*-pirano (5.9930 g, 6.5 ml, 71.247 mmol) seguido de p-tolueno-sulfonato de piridinio (1.58 g, 6.1615 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 horas a esta temperatura. La reacción se diluyó después en DCM (100 ml), se inactivó con agua (100 ml) y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-50 % en heptano) para proporcionar una mezcla de diastereómeros (3:1) de (5*R*)-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)tetrahidrofuran-2-ona (11.35 g, 95 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 200.1049, encontrada 201.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (2*R*)-5-Metil-1-tetrahidropiran-2-iloxi-hexano-2,5-diol



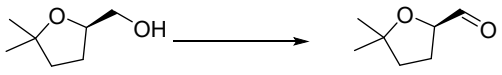
A una solución de (5*R*)-5-(tetrahidropiran-2-iloximetil)tetrahidrofuran-2-ona (11.35 g, 56.628 mmol) en THF anhidro (87 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de bromuro de metil magnesio en THF (43 ml de 3 M, 129.00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 4 horas, después se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar una mezcla de diastereómeros (2,7:1.0) del crudo (2*R*)-5-metil-1-tetrahidropiran-2-iloxi-hexano-2,5-diol (12.75 g, 92 %) como un aceite amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 232.1675, sin ionización, tiempo de retención: 1.37 minutos; método de LC I.

Etapa 4: [(2*R*)-5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-il]metanol



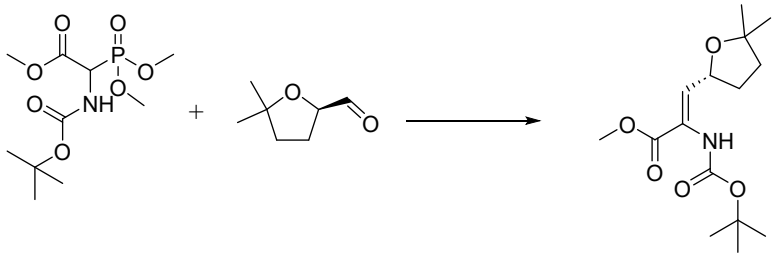
(2*R*)-5-Metil-1-tetrahidropiran-2-iloxi-hexano-2,5-diol (12.75 g, 52.138 mmol) se disolvió en metanol (130 ml) y se añadió solución acuosa de HCl (63.5 ml de 3 M, 190.50 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 80 °C en un tubo sellado durante 16 horas, después se enfrió a temperatura ambiente. Se añadió bicarbonato de sodio sólido hasta obtener un pH = 7. La mezcla se evaporó a presión reducida hasta que se retiró la mayor parte del MeOH, después se disolvió en agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con Me-THF (3 x 150 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el crudo [(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metanol (8.23 g, 97 %) como un líquido de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 - 4.07 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 11.5, 3.2 Hz, 1H), 3.49 (dd, *J* = 11.4, 5.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.90 - 1.61 (m, 4H solapado con agua), 1.28 (s, 3H), 1.26 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 130.0994, encontrada 131.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (2*R*)-5,5-Dimetiltetrahidrofuran-2-carbaldehído



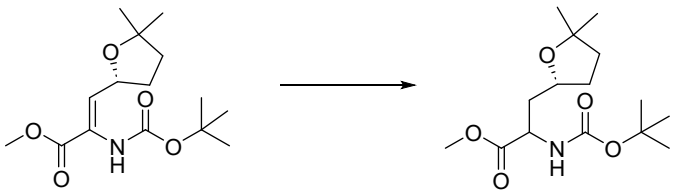
A una solución de [(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metanol (8.23 g, 50.574 mmol) en DCM (200 ml) se añadieron sucesivamente agua (60 ml), bromuro de sodio (560 mg, 5.4425 mmol), bicarbonato de sodio (6.60 g, 78.565 mmol) y TEMPO (250 mg, 1.6001 mmol). La mezcla se enfrió a 0 ºC y se añadió una solución acuosa de NaOCl (60 ml de 0.9 M, 54.000 mmol) gota a gota. La mezcla se dejó agitar a la misma temperatura durante 3 horas, después se añadió gota a gota una solución acuosa de NaOCl (60 ml de 0.9 M, 54 000 mmol). La mezcla se agitó durante 1 hora, después se filtró sobre celite, antes de que las fases se separaran. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron con sulfato de sodio anhidrofiltrado y se concentraron a presión reducida (300 mbar, 30 °C) para proporcionar (2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbaldehído como una solución en DCM. La solución cruda se acopló directamente en la siguiente etapa.

Etapa 6: (*Z*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]prop-2-enoato de metilo



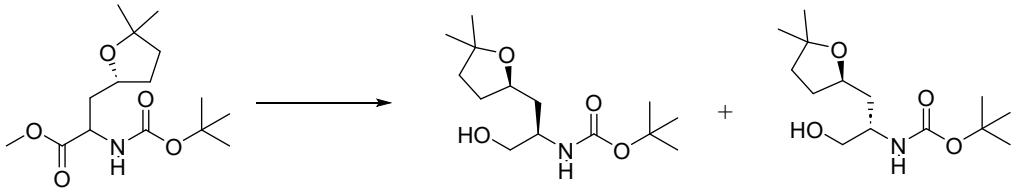
A una solución agitada de (2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-carbaldehído (estimado 6.48 g, 50.558 mmol) en DCM (66 ml) a 0 °C se añadió 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-2-dimetoxifosforil-acetato de metilo (15.6 g, 52.482 mmol) seguido de DBU (23.414 g, 23 ml, 153,80 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadieron agua (100 ml) y DCM (50 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 75 ml), salmuera (100 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó dos veces mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-10 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (*Z*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]prop-2-enoato de metilo (602 mg, 3 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 299.1733, encontrada 200.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC I.

Etapa 7: 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propanoato de metilo



El nitrógeno se burbujeó a una solución de (*Z*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]prop-2-enoato de metilo (602 mg, 1.6128 mmol) en metanol (13 ml) durante 15 minutos. Después se añadió trifluorometanosulfonato de 1,2-bis[(2*R*,5*R*)-2,5-dietilfosfolano]benceno(1,5-ciclooctadieno)rodio(I) (108 mg, 0.1465 mmol) y se burbujeó nitrógeno de nuevo durante 10 minutos. La reacción se purgó después con hidrógeno (3 x) y la reacción se agitó durante toda la noche a 45 °C bajo 100 psi de hidrógeno. La reacción se enfrió después hasta temperatura ambiente y el sistema se purgó con nitrógeno. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y el residuo se volvió a purificar mediante cromatografía de fase inversa (gradiente isocrático: MeCN al 50 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propanoato de metilo (389 mg, 80 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 301.1889, encontrada 202.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.77 minutos y 1.83 min. método de LC I.

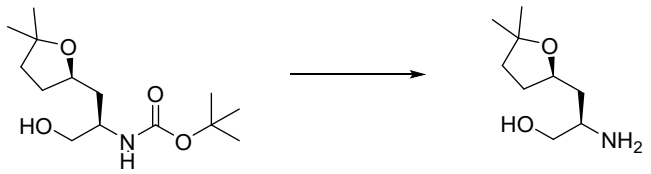
Etapa 8: *N*-[(1*R*)-1-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2-hidroxi-etil]carbamato *terc*-butilo, y *N*-[(1*S*)-1-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución agitada de 2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propanoato de metilo (389 mg, 1.2894 mmol) en THF anhidro (8.2 ml) bajo atmósfera de nitrógeno y se enfrió hasta 0 °C. Después, se añadió una solución de borohidruro de litio (en THF) (1.9 ml de 2 M, 3,8000 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Después la reacción se enfrió a 0 °C y se inactivó mediante la adición gota a gota de una solución saturada acuosa de cloruro de amonio (20 ml). Después se añadieron agua (20 ml) y acetato de

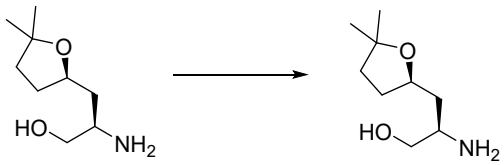
etilo (20 ml), y la mezcla bifásica se agitó vigorosamente a 0 °C durante 15 minutos. Después las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (degradado isocrático: MeCN al 40 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar N-[(1*R*)-1-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (181 mg, 50 %) como un aceite incoloro. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.37 (br. s., 1H), 4.13 - 4.04 (m, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.71 - 3.58 (m, 2H), 2.12 - 1.97 (m, 2H), 1.83 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.52 (m, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.26 (s, 3H), 1.25 (s, 3H), (1H perdido, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 273.194, encontrada 174.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos y *N*-[(1*S*)-1-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (80.6 mg, 23 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 273.194, encontrada 174.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos. ; método de LC I.

Etapa 9: (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol



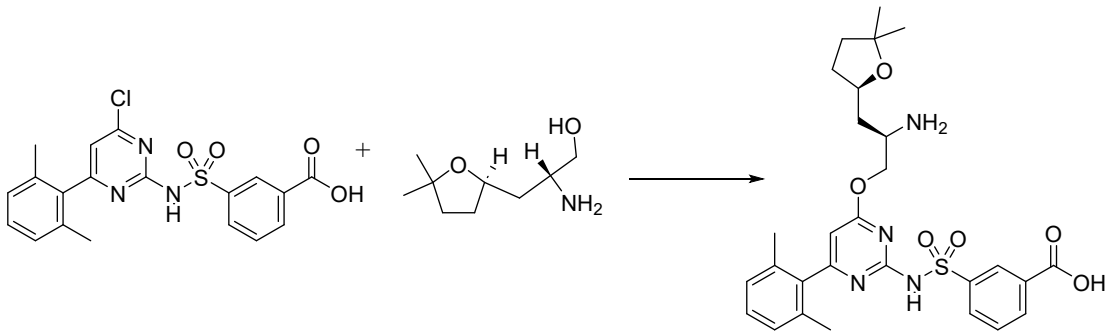
A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-1-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2-hidroxi-etil]carbamato de *terc*-butilo (181 mg, 0.6019 mmol) en tetrahidrofurano (3.5 ml) a 0 °C se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en 1,4-dioxano (3 ml de 4 M, 12 000 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 minutos, después la reacción se agitó 20 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentró después a presión reducida, después se secó bajo alto vacío para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (156 mg, 100 %) como un aceite amarillo que se engranó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.91 (br. s., 3H), 5.29 (br. s., 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.47 (dd, *J* = 11.5, 6.1 Hz, 1H), 3.19 - 3.07 (m, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 1H), 1.78 - 1.57 (m, 4H), 1.57 - 1.48 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H).

Etapa 10: (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol



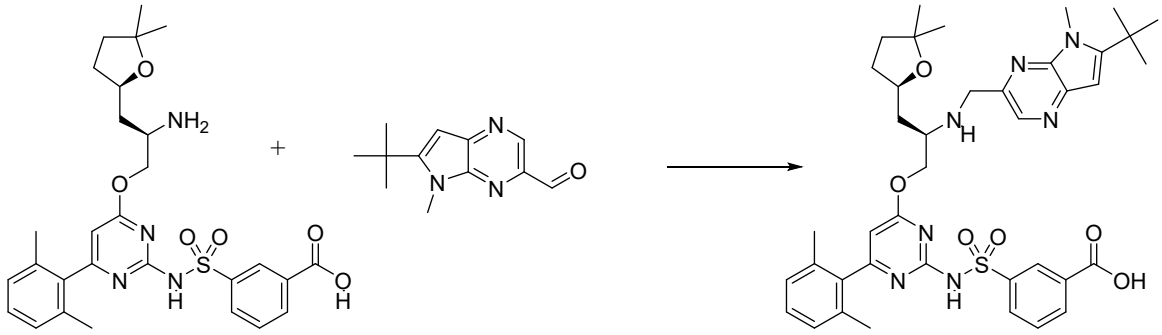
Dos lotes de (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (64 mg, 0.2899 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (156 mg, 0.6025 mmol) se disolvieron en MeCN (5 ml) y se transfirieron a un vial. El solvente se evaporó a presión reducida para proporcionar (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (194 mg, 99 %) ^{1}H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.83 (br. s., 3H), 5.34 - 5.22 (m, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.65 - 3.58 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.77 - 1.49 (m, 5H), 1.19 (s, 3H), 1.15 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 173.1416, encontrada 174.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.88 minutos como un sólido amarillo. Método de LC I.

Etapa 11: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



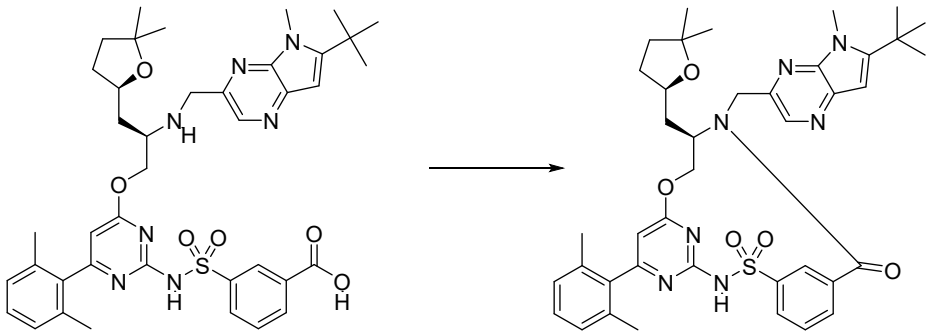
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (200 mg, 0.4786 mmol) y (2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propan-1-ol (sal de clorhidrato) (100 mg, 0.4768 mmol) se combinaron en THF (3 ml). A temperatura ambiente, se añadió *terc*-butóxido de sodio (276 mg, 2.872 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C antes de detenerse con la adición de HCl acuoso (1 M). Se mezcló con EtOAc (50 ml) y HCl (1 M, 50 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (1× 50 ml), se secaron en sulfato de sodio se filtraron y se concentraron a presión reducida. El sólido obtenido se trituró con EtOAc y hexanos. Los sólidos se recogieron mediante filtración al vacío, y enjuague con hexanos. Esto proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (270 mg, 95 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 554.2199, encontrada 555.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.18 minutos. Método de LC A.

Etapa 12: ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (17.73 mg, 0.03 mmol) y 6-terc-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (aproximadamente 7.170 mg, 0.03300 mmol) se combinaron en DCM. Se añadió ácido acético glacial (aproximadamente 3.603 mg, 3.412 µL, 0.06000 mmol). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de DIEA (aproximadamente 11.63 mg, 15.67 µL, 0.09000 mmol). Después de 15 minutos de agitación, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (aproximadamente 31.79 mg, 0.1500 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 ºC durante 1 hora. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (9 mg, 38 %). ESI-MS *m/z* calc. 755.3465, encontrada 756.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos; método de LC A.

Etapa 13: (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[[(2R)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-98)

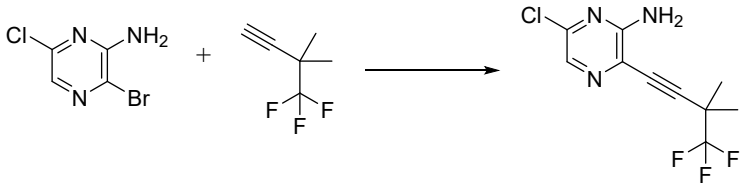


En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metilamino]-3-[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (9 mg, 0.01136 mmol) y CDMT (aproximadamente 2.992 mg, 0.01704 mmol) se combinaron en DMF (0.5 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C antes de la adición de NMM (aproximadamente 5.745 mg, 6.245 µL, 0.05680 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La purificación por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (11*R*)-12-[(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)metil]-6-(2,6-dimetilfenil)-11-[[(2*R*)-5,5-dimetiltetrahidrofuran-2-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (4.9 mg, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 737.33594, encontrada 738.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.86 minutos; método de LC A.

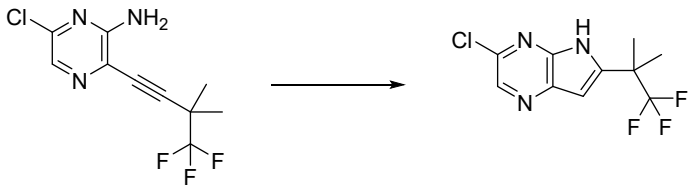
Ejemplo 132: Preparación del compuesto IV-102

Etapa 1: 6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)pirazin-2-amina



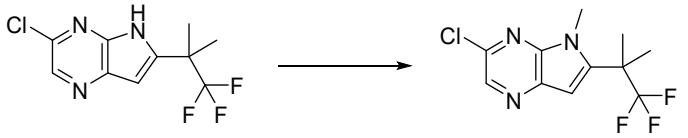
En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno se disolvieron 3-bromo-6-cloro-pirazin-2-amina (963 mg, 4.6199 mmol) y CuI (93 mg, 0.4883 mmol) en THF (20 ml). Después se añadieron 4,4,4-Trifluoro-3,3-dimetil-but-1-en (691 mg, 5.0766 mmol) y trietilamina (958.32 mg, 1.32 ml, 9.4705 mmol) y la mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 10 min. Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (326 mg, 0.4645 mmol) y la mezcla se volvió a desgasificar durante otros 5 min. El matraz se selló y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró a través de Celite®, se lavó con EtOAc (30 ml) y el filtrado se concentró al vacío. La purificación se realizó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: MeOH al 5-100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para dar 6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)pirazin-2-amina (654 mg, 54 %) como un sólido de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.89 (s, 1H), 5.10 (br. s., 2H), 1.57 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -77.87 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 263.0437, encontrada 264.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 3-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina



En un matraz seco bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 6-cloro-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)pirazin-2-amina (3.87 g, 14.459 mmol) en THF seco (60 ml). La solución se enfrió hasta 0 ˚C y se añadió lentamente *terc*-butóxido de potasio (solución 1 M en THF) (28 ml de 1 M, 28.000 mmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 horas. El crudo se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (20 ml) y se inactivó con agua (15 ml). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente: MeOH al 5-100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 3-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (2.4 g, 32 %) ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.78 (br. s., 1H), 8.46 (s, 1H), 6.71 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.66 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -75.83 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 263.0437, encontrada 264.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.77 minutos. Método de LC I.

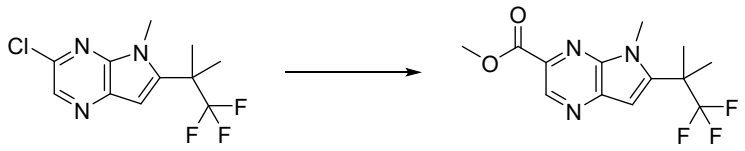
Etapa 3: 3-cloro-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3.55 g, 13.465 mmol) en DMF seco (80 ml) a 0 °C se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral) (1.7 g, 42.504 mmol) por porciones. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos y después se añadió gota a gota dimetilsulfato (3.4580 g, 2.6 ml, 27.416 mmol) durante 20 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y se enfrió hasta 0 °C, se añadió agua (20 ml) lentamente seguido de MeTHF (20 ml). La fase acuosa se extrajo con MeTHF (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron después con salmuera (2 x 15 ml), se secaron en sulfato de sodio anhidro, y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente: MeCN al 5-100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para dar 3-cloro-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazina (3 g, 80 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 6.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.76

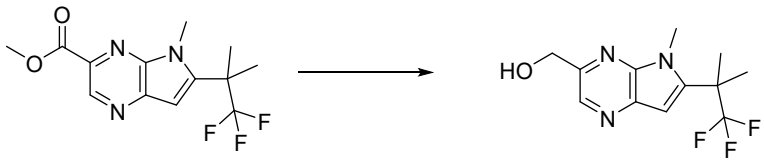
(s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -73.79 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 277.0594, encontrada 278.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.54 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 3-cloro-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazina (1.6 g, 5.0707 mmol) en metanol anhidro (15 ml) se añadió trietilamina (1.0080 g, 1.4 ml, 9.9615 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio(II), en complejo con diclorometano (410 mg, 0.5021 mmol). El nitrógeno se burbujeó durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 90 °C a 50 psi de presión de monóxido de carbono durante 3 horas. El crudo se filtró en una almohadilla de Celite, se lavó con EtOAc (15 ml) y se concentró a presión reducida. Se añadió agua (15 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml) y se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El crudo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-70 % en heptano) para proporcionar 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (960 mg, 62 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 301.1038, encontrada 302.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.09 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.79 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -73.62 (s, 3F). ESI-MS *m/z* calc. 301.10382, encontrada 302.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos; método de LC J.

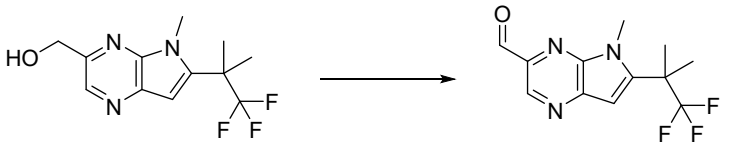
Etapa 5: [5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol



A una solución agitada de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carboxilato de metilo (424 mg, 1.4060 mmol) en DCM (12 ml) a -78 °C se añadió gota a gota DIBAL-H (en solución de tolueno) (3.5 ml de 1 M, 3.5000 mmol). La reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora. La reacción se colocó en un baño a 0 °C y se inactivó con agua (8 ml) y se extrajo con diclorometano (2 × 10 ml). La capa orgánica se lavó con salmuera (2 × 10 ml), se

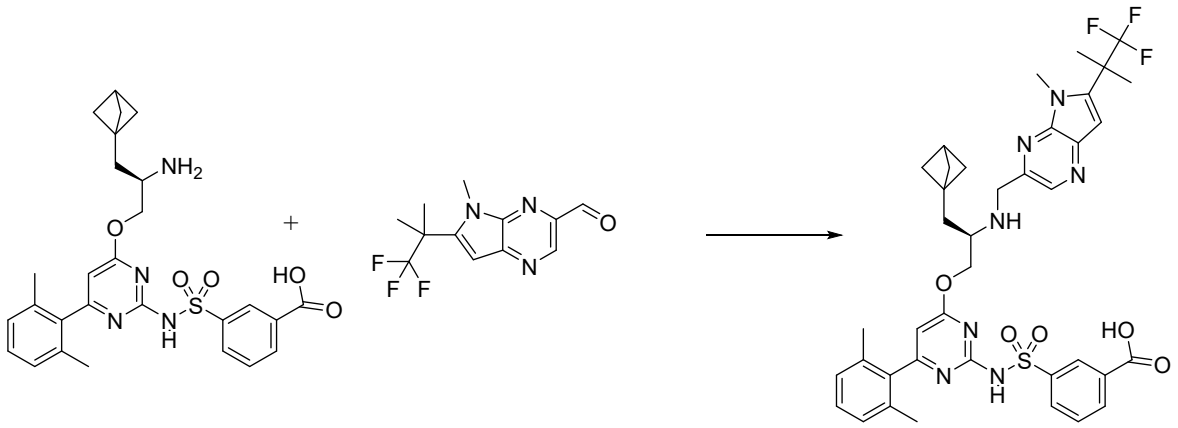
secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para dar [5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol (333 mg, 80 %) como un sólido amarillo. ^{1}H RMN (400 MHz, cloroformo-*d*) δ 8.45 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.93 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 1.79 (s, 6H), (1H perdido, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -74.64 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 273.1089, encontrada 274.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído



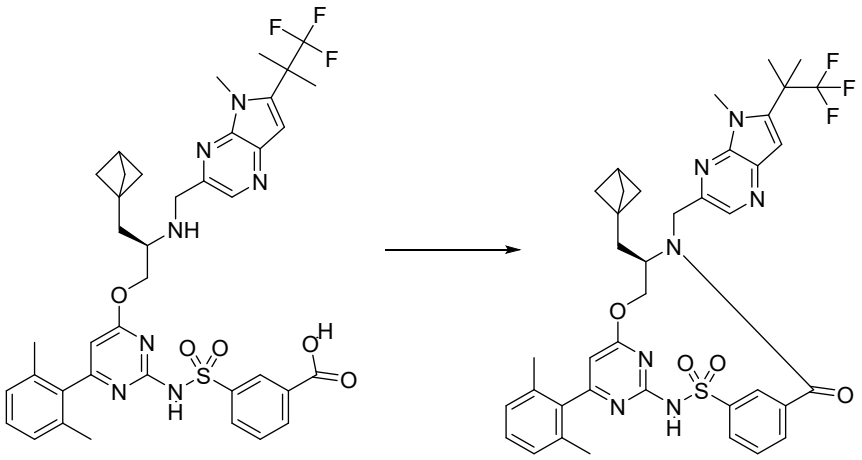
A una solución de 0 °C de [5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metanol (333 mg, 1.1285 mmol) en DCM seco (12 ml) se añadió periodinano de Dess-Martin (580 mg, 1.3675 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. A la mezcla se añadió una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio (6 ml), bicarbonato de sodio saturado (6 ml), agua (5 ml) y una solución acuosa de NaOH 1 M (4 ml, para alcanzar pH=9). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído crudo (540 mg, 54 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 271.0932, encontrada 272.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos. Método LC I. Este lote crudo de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (540 mg, 1.2343 mmol) y otro lote de 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (90 mg, 0.1871 mmol) se combinaron para su purificación mediante cromatografía en fase inversa (gradiente: 5-100 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para dar 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (250 mg). Se realizó una segunda purificación por cromatografía de fase inversa (gradiente: MeCN al 5-70 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (124.6 mg, 18 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.81 (s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -73.60 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 271.0932, encontrada 272.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.06 minutos. Método de LC J.

Etapa 7: ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-[(2*R*)-2-amino-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (25 mg, 0.04024 mmol) se combinó con 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-carbaldehído (12 mg, 0.04424 mmol) en DCM (0.5 ml) y se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Se añadió AcOH (6 µl, 0.1055 mmol) y después de 10 minutos adicionales la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió DIPEA (25 µl, 0.1435 mmol). Después de 5 minutos se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (55 mg, 0.2595 mmol) en una porción, y se continuó la agitación durante 2 horas a 0 °C. Después de este tiempo, la mezcla de reacción se inactivó con 0.3 ml de HCl 3 M, se diluyó con metanol, se filtró y se purificó por HPLC preparativa (ACN al 1-99 % en agua, modificador de HCl, 15 minutos de corrida) para dar 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24 mg, 73 %). ESI-MS *m/z* calc. 777.29205, encontrada 778.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.6 minutos; método de LC B.

Etapa 8: (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (Compuesto IV-102)

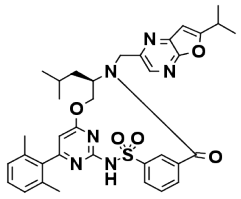
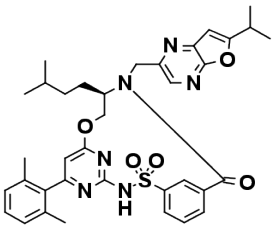
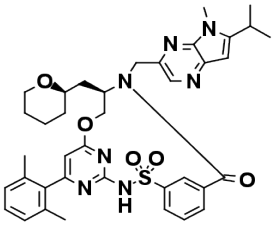
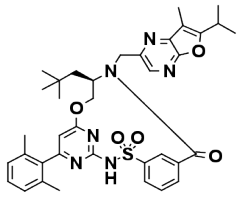
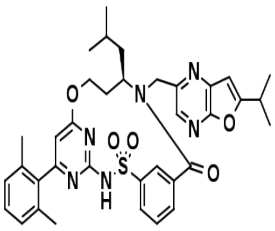
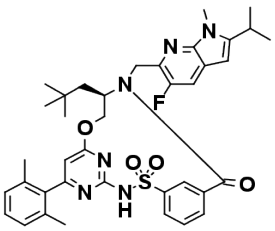
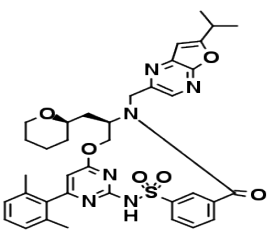


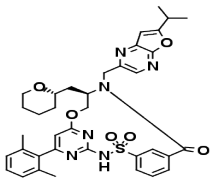
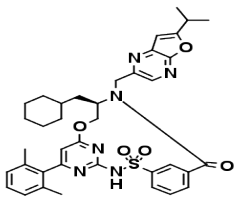
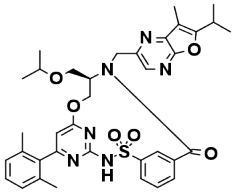
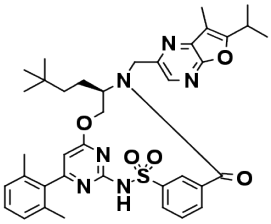
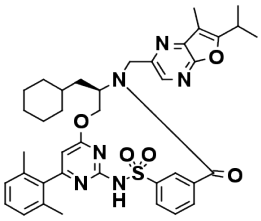
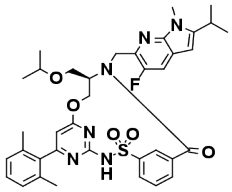
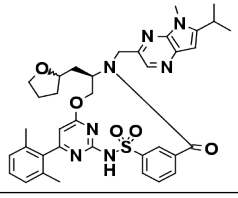
El ácido 3-[[4-[(2*R*)-3-(1-biciclo[1.1.1]pentanil)-2-[[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metilamino]propoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (24 mg, 0.02947 mmol) se combinó con CDMT (6.5 mg, 0.03702 mmol) en DMF anhidro (3 ml) en un vial con tapa de rosca. Se añadió *N*-metilmorfolina (25 µL, 0.2274 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron después mediante evaporación giratoria y el residuo resultante se disolvió en metanol, se filtró, y se purificó por HPLC preparativa (ACN 1-99 % en agua, modificador HCl, corrida de 15 minutos) para dar (11*R*)-11-(1-biciclo[1.1.1]pentanilmetil)-6-(2,6-dimetilfenil)-12-[[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]metil]-2,2-dioxo-9-oxa-2λ^6-tia-3,5,12,19-tetrazatriciclo[12.3.1.14,8]nonadeca-1(18),4(19),5,7,14,16-hexaen-13-ona (14.8 mg, 65 %). ESI-MS *m/z* calc. 759.28143, encontrada 760.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos; método de LC A. ^{1}H RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.12 (s, 4H), 4.02 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.97 (dd, *J* = 15.5, 10.4 Hz, 1H), 1.84 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.76 (s, 6H), 1.62 - 1.57 (m, 6H).

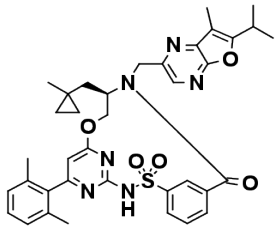
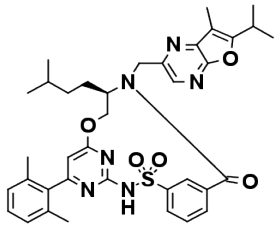
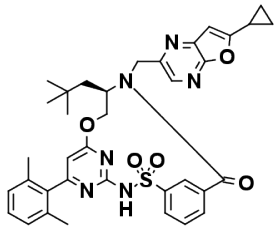
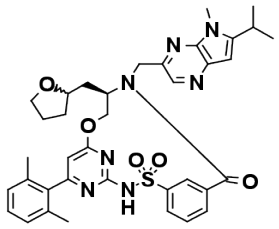
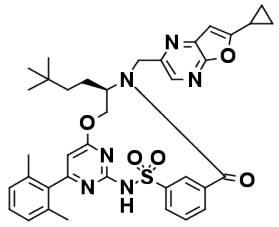
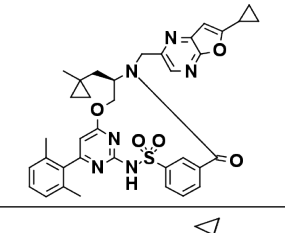
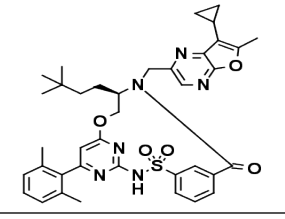
V. Caracterización de compuestos

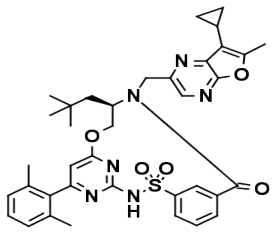
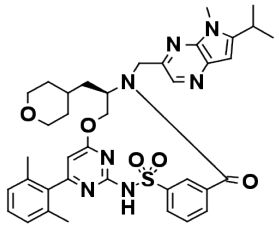
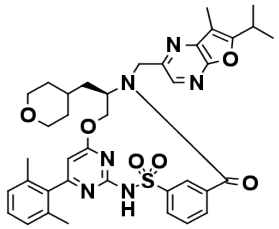
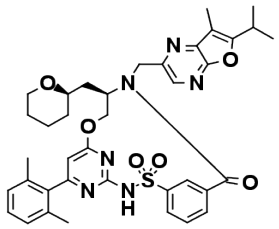
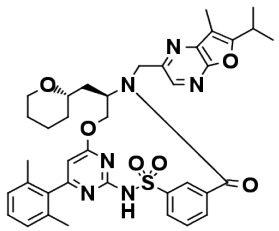
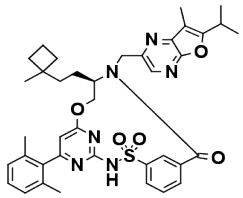
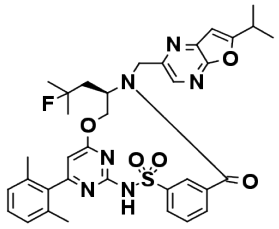
Los compuestos de las tablas más abajo se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en la memoria descriptiva, y los datos analíticos fueron consistentes con la estructura informada.

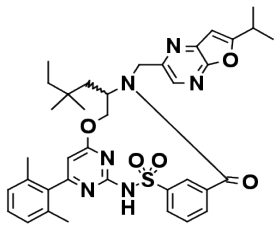
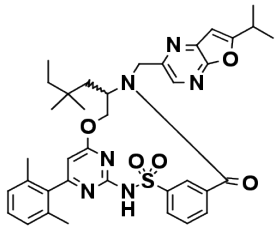
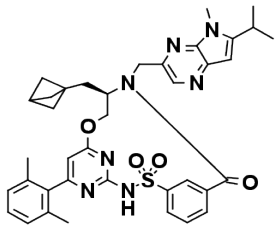
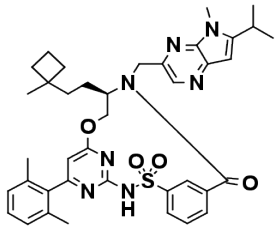
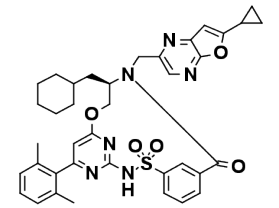
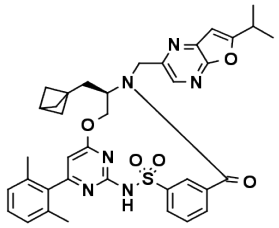
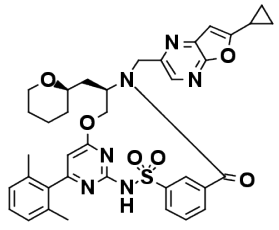
A. Datos de LCMS

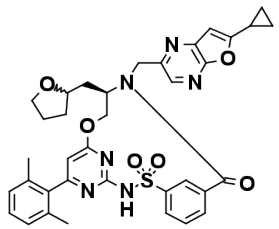
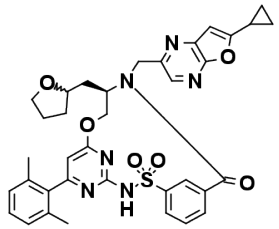
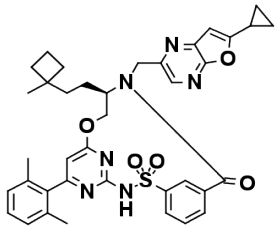
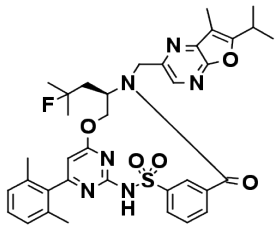
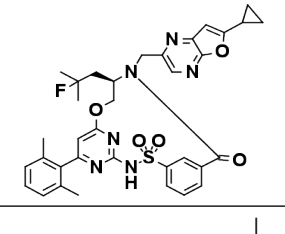
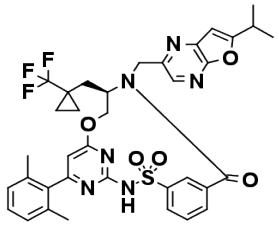
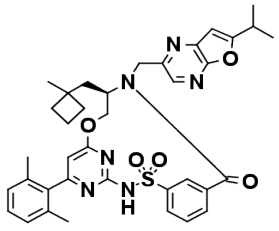
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-1		2.08	654.262	655.7	A
I-2		2.17	668.278	669.7	A
I-3		1.7	709.305	710.65	A
I-4		2.21	682.294	683.68	A
I-5		2.01	668.278	669.2	A
I-6		2.39	698.305	699.9	A
I-7		1.64	696.273	697.5	A

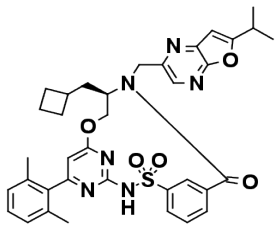
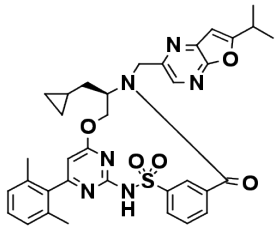
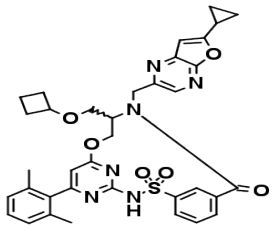
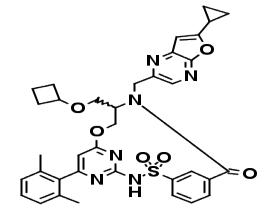
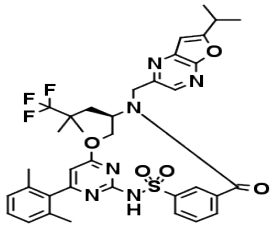
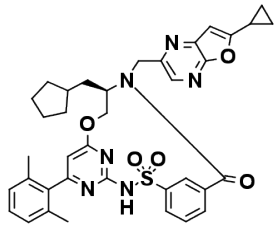
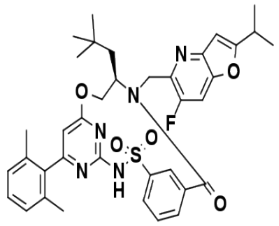
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-8		1.66	696.273	697.5	A
I-9		1.88	694.294	695.5	A
I-10		2.19	684.273	685.4	A
I-11		2.42	696.309	697.4	A
I-12		2.44	708.309	709.3	A
I-14		2.32	700.284	701.4	A
I-16		1.59	695.289	695.8	A

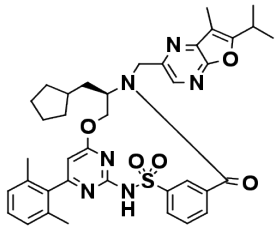
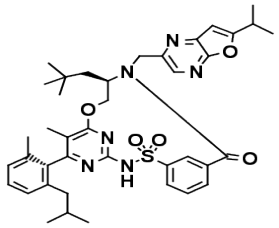
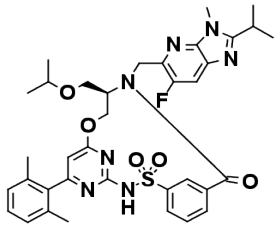
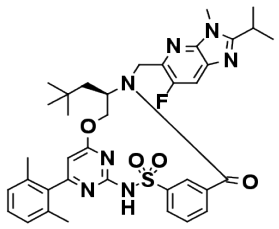
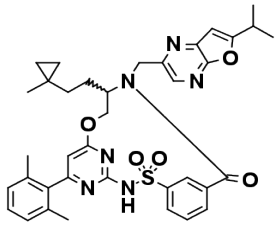
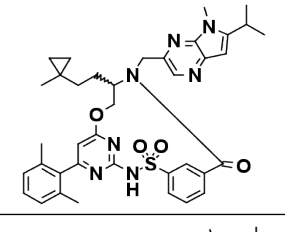
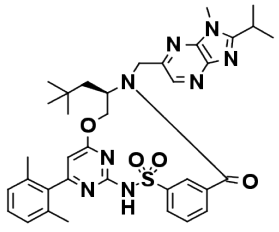
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-17		2.15	680.278	681.92	A
I-19		2.28	682.294	683.74	A
I-20		2.04	666.262	667.67	A
I-21		1.62	695.289	696.8	A
I-24		2.21	680.278	681.3	A
I-25		2.04	664.247	665.2	A
I-27		2.25	694.294	695.9	A

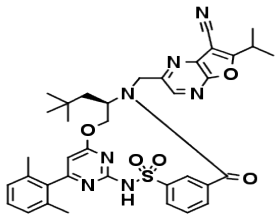
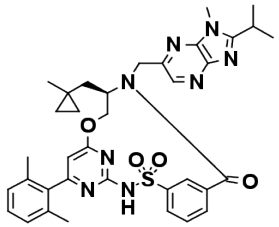
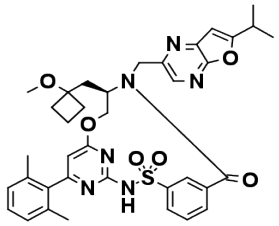
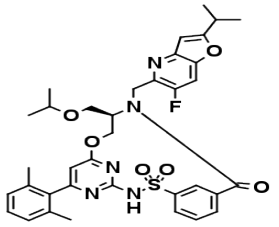
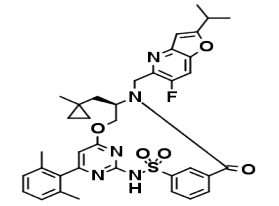
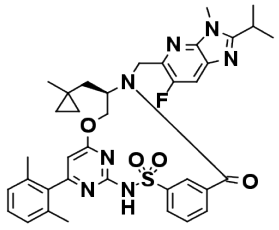
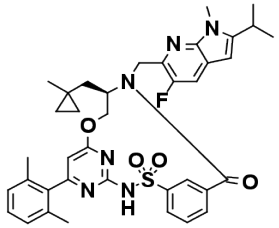
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-28		2.12	680.278	681.9	A
I-29		1.59	709.305	710.8	A
I-31		1.94	710.289	711.9	A
I-32		2.07	710.289	711.9	A
I-33		2.11	710.289	711.8	A
I-34		2.43	708.309	709.4	A
I-35		1.97	672.253	673.4	A

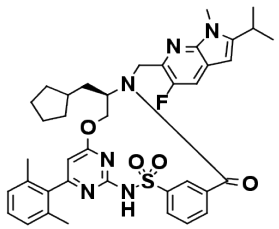
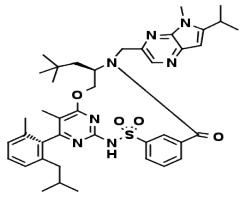
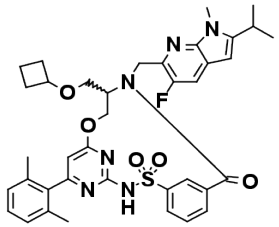
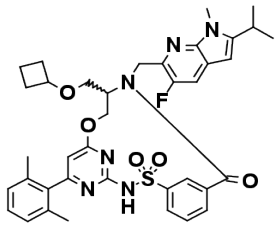
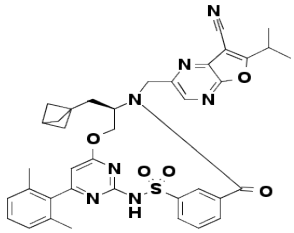
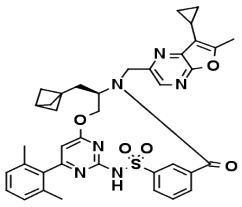
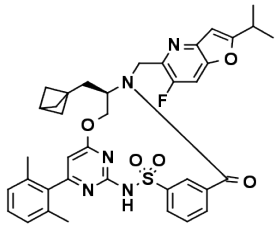
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-38		2.27	682.294	683.2	A
I-39		2.28	682.294	683.2	A
I-40		1.83	691.294	692.7	A
I-41		2.03	707.325	708.4	A
I-42		2.21	692.278	693.2	A
I-43		2.22	678.262	679.2	A
I-44		1.86	694.257	695.9	A

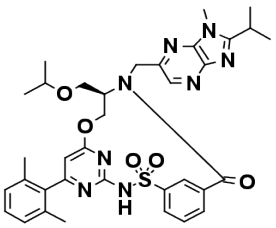
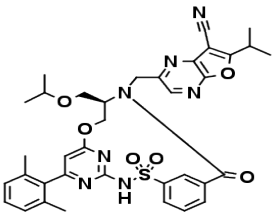
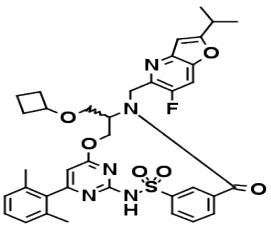
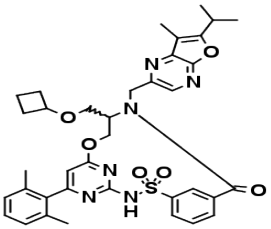
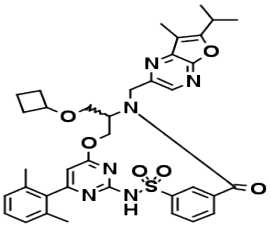
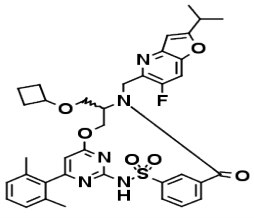
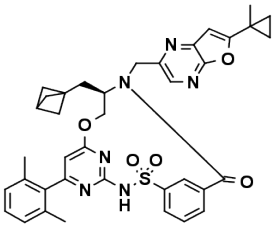
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-45		1.77	680.242	681.8	A
I-46		1.8	680.242	681.8	A
I-47		2.19	692.278	693.9	A
I-48		1.99	686.269	687.9	A
I-51		1.87	670.237	671.4	A
I-54		1.99	720.234	721.8	A
I-55		2.15	680.278	681.9	A

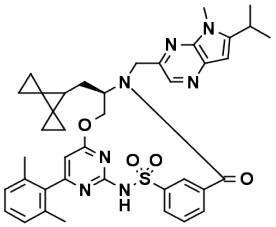
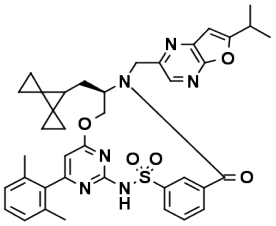
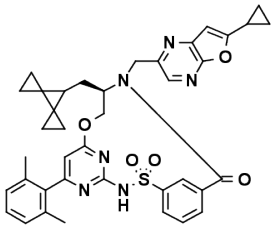
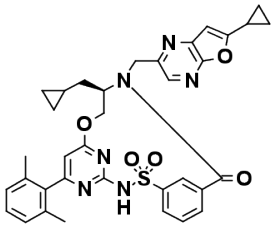
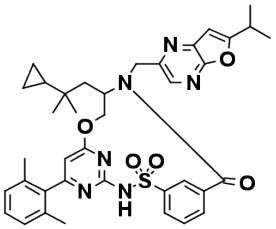
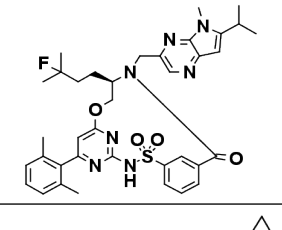
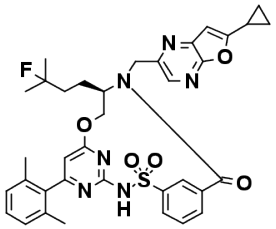
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-56		2.09	666.262	667.7	A
I-57		2.08	652.247	653.5	A
I-58		1.63	680.242	681.5	A
I-59		1.63	680.242	681.4	A
I-60		1.74	722.25	723.5	A
I-61		2.15	678.262	679.2	A
I-63		5.06	685.273	686.4	J

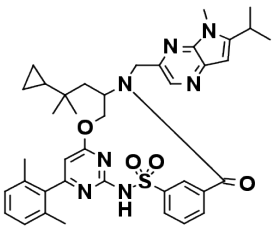
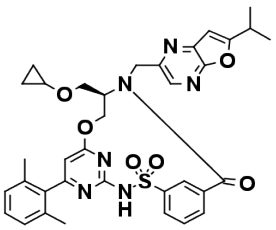
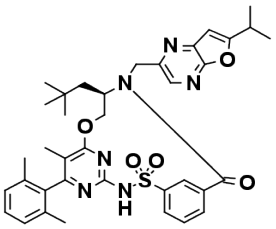
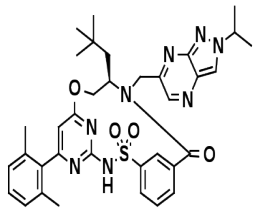
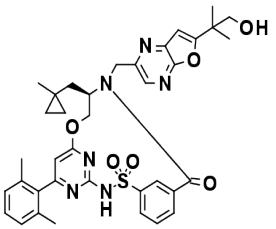
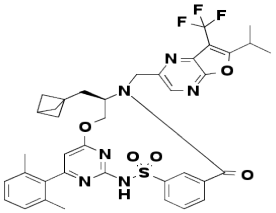
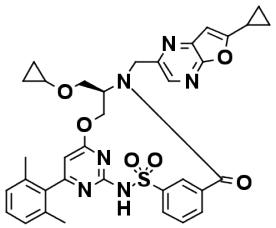
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-64		2.36	694.294	695.2	A
I-65		2.48	724.341	725.2	A
I-68		1.51	701.28	702.9	A
I-69		1.64	699.3	700.6	A
I-70		2.24	680.278	681.4	A
I-72		1.94	693.31	694.4	A
I-73		1.7	682.305	683.9	A

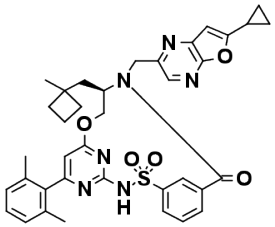
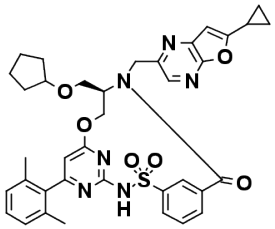
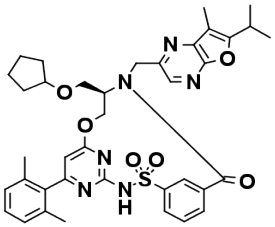
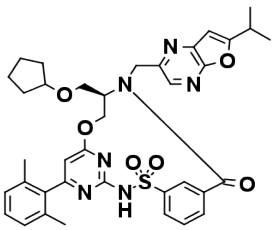
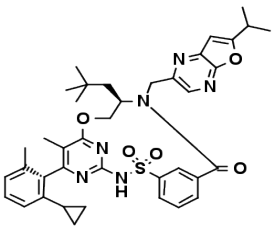
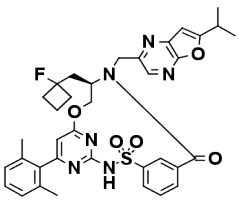
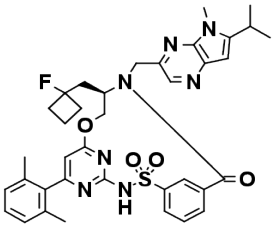
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-74		2.06	693.273	694.8	A
I-75		1.64	680.289	681.8	A
I-76		2.05	696.273	697.2	A
I-77		1.81	687.253	688.5	A
I-78		1.85	683.258	684.5	A
I-79		1.59	697.285	698.5	A
I-80		2.39	696.289	697.4	A

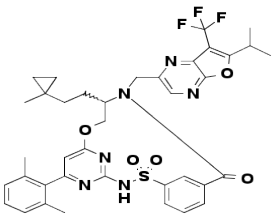
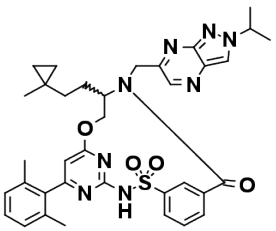
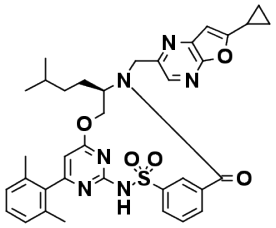
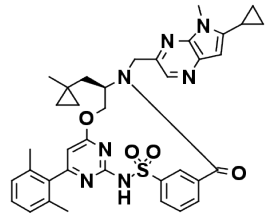
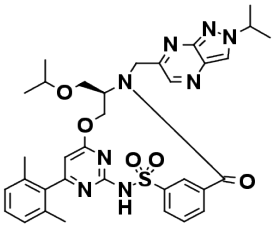
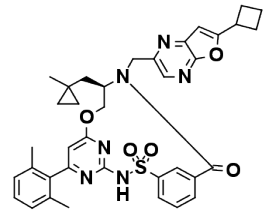
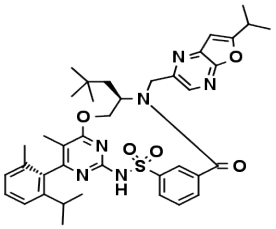
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-81		2.51	710.305	711.4	A
I-82		2.17	737.372	738.2	A
I-83		2.36	712.284	713.6	A
I-84		2.4	712.284	713.4	A
I-85		2.1	703.258	704.2	A
I-86		2.21	690.262	691.2	A
I-89		2.34	695.258	696.4	A

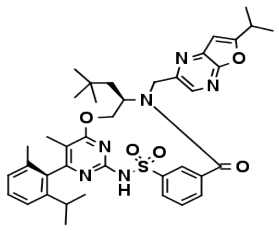
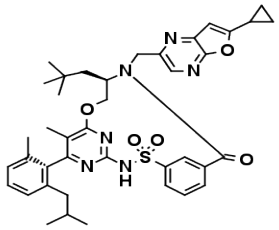
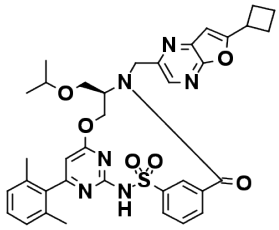
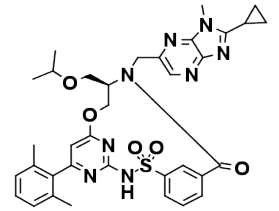
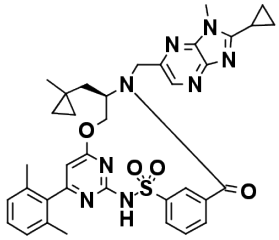
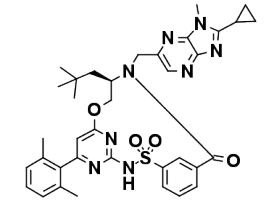
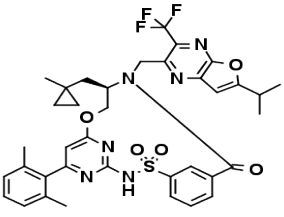
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-90		1.58	684.284	685.9	A
I-91		1.95	695.253	696.6	A
I-92		1.85	699.253	700.6	A
I-93		1.78	696.273	697.5	A
I-94		1.78	696.273	697.6	A
I-95		1.85	699.253	700.5	A
I-97		2.26	690.262	691.3	A

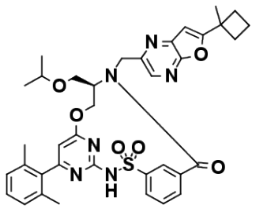
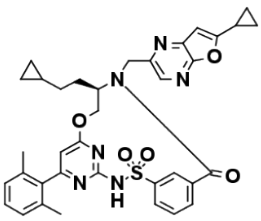
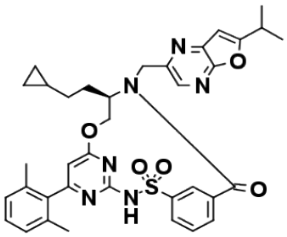
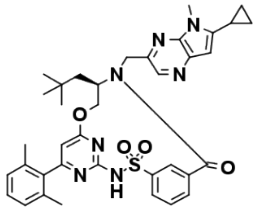
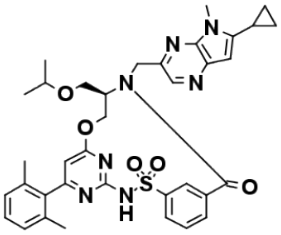
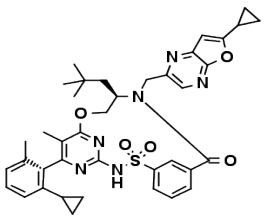
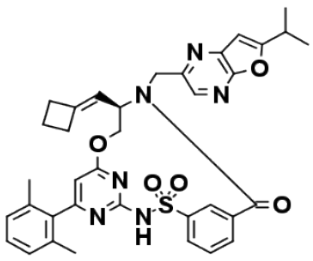
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-100		1.91	717.31	718.9	A
I-101		2.19	704.278	705.9	A
I-102		2.11	702.262	703.8	A
I-103		1.88	650.231	651.8	A
I-105		2.26	694.294	695.7	A
I-106		1.75	699.3	700.7	A
I-107		1.91	684.253	685.9	A

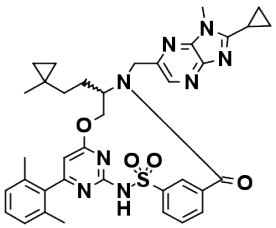
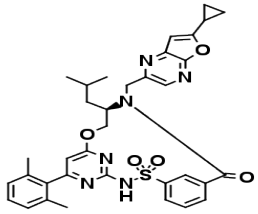
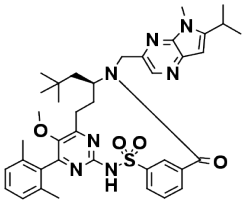
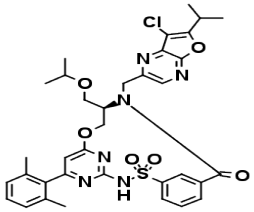
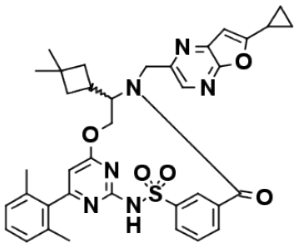
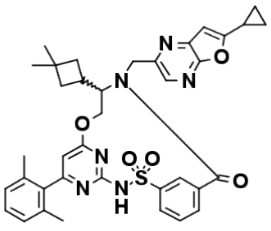
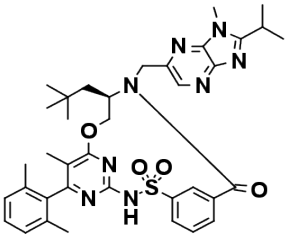
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-108		1.91	707.325	708.5	A
I-109		2.02	668.242	669.4	A
I-110		2.27	682.294	683.4	A
I-111		4.17	668.289	669.1	J
I-112		1.88	696.273	697.4	A
I-114		2.26	746.25	747.9	A
I-115		1.93	666.226	667.4	A

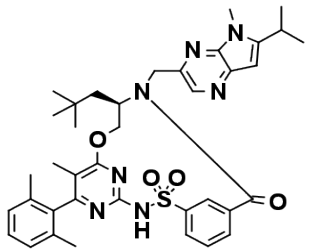
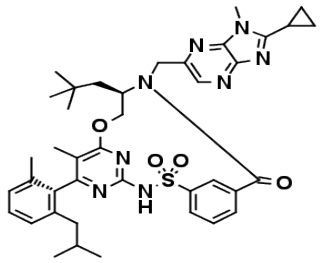
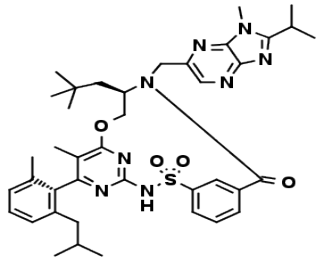
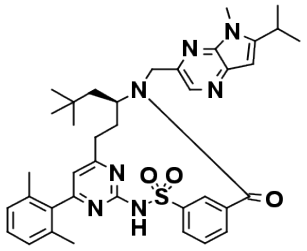
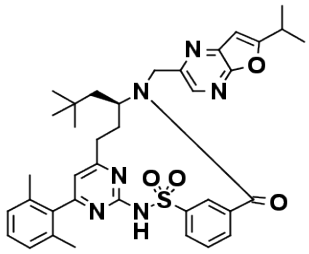
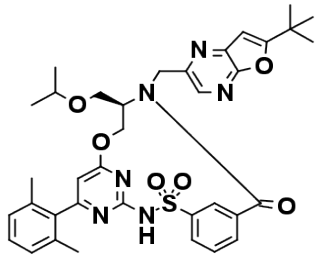
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-116		2.07	678.262	679.7	A
I-118		2.07	694.257	695.7	A
I-119		2.23	710.289	711.9	A
I-120		2.14	696.273	697.7	A
I-122		2.27	708.309	709.71	A
I-124		198	684.253	685.8	A
I-125		1.73	697.285	698.8	A

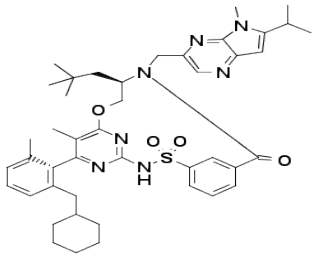
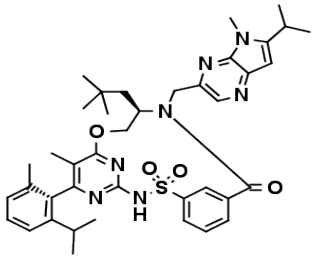
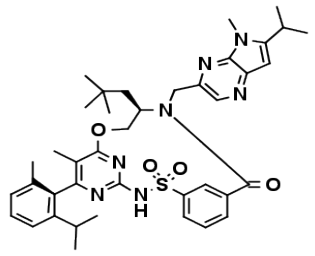
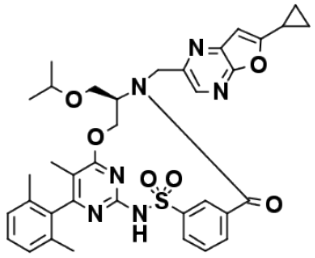
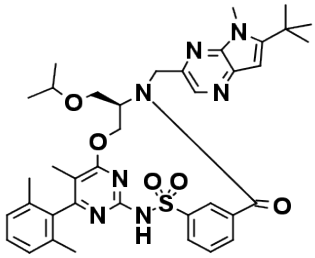
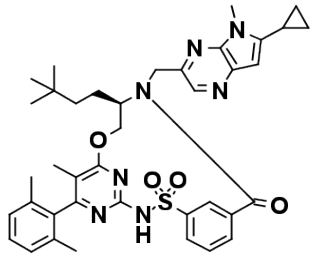
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-127		2.19	748.265	749.1	A
I-129		1.78	680.289	681.2	A
I-130		1.96	666.262	667.2	A
I-131		1.6	677.278	678.1	A
I-132		1.62	670.269	671.1	A
I-133		2.17	678.262	679.4	A
I-135		2.28	710.325	711.76	A

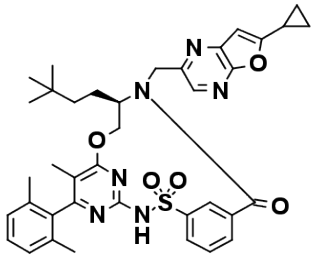
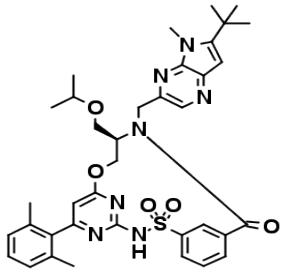
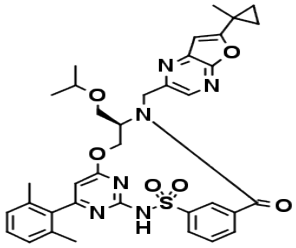
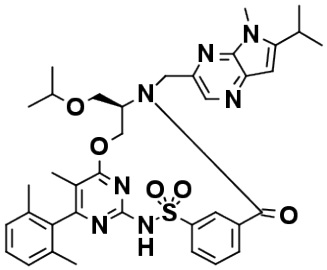
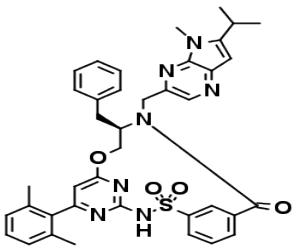
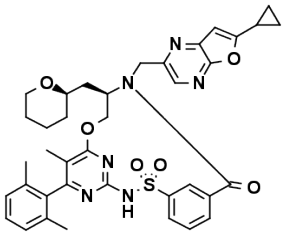
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-136		2.24	710.325	711.7	A
I-137		2.27	722.325	723.97	A
I-138		2.11	682.257	683.4	A
I-139		1.53	682.269	683.1	A
I-140		1.58	678.274	679.2	A
I-141		1.63	680.289	681.3	A
I-142		2.16	734.25	735.1	A

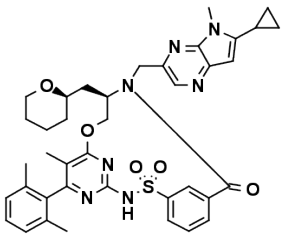
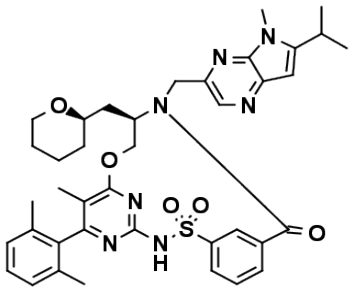
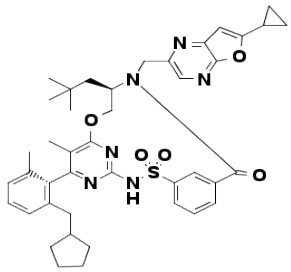
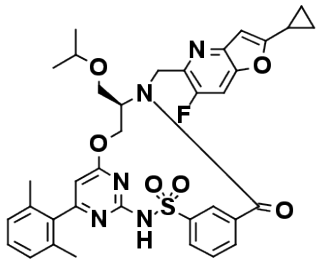
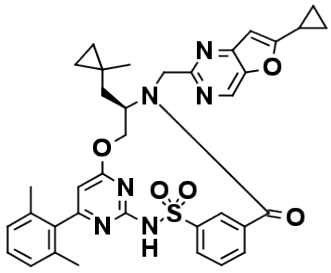
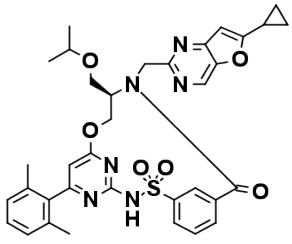
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-144		2.22	696.273	697.4	A
I-145		1.95	664.247	665.7	A
I-146		2.03	666.262	667.7	A
I-150		1.63	679.294	680.2	A
I-151		1.56	681.273	682.1	A
I-152		2.13	706.294	707.96	A
I-153		2.05	664.247	665.6	A

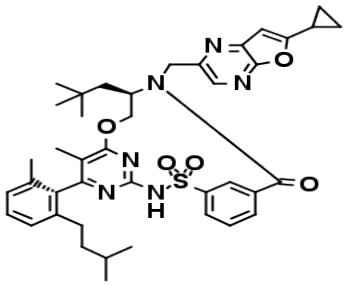
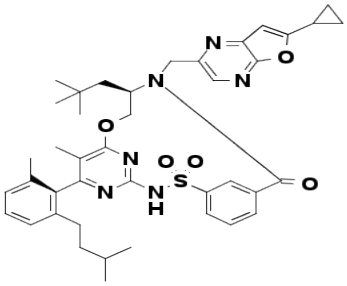
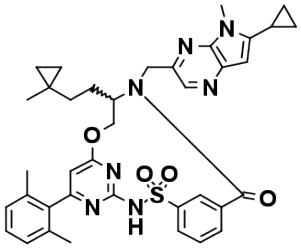
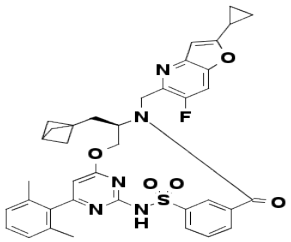
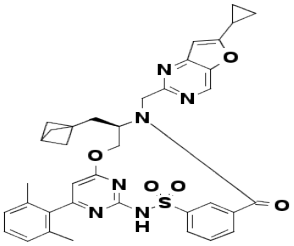
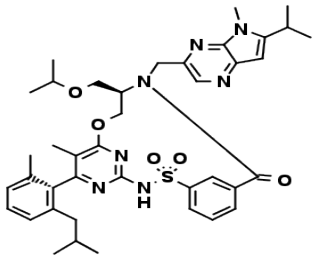
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-155		1.7	692.289	693.7	A
I-156		1.93	652.247	653.8	A
I-158		2.02	709.341	710.5	A
I-162		2.09	704.218	705.6	A
I-163		2.05	678.262	679.8	A
I-164		2.05	678.262	679.7	A
I-167		1.81	696.321	697.7	A

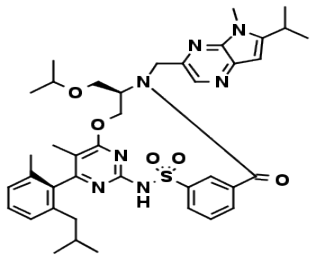
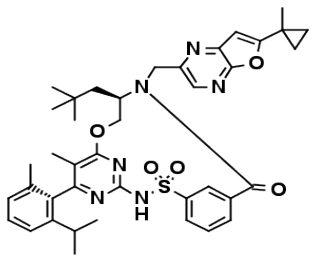
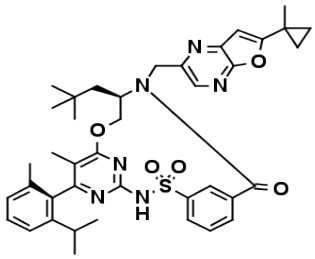
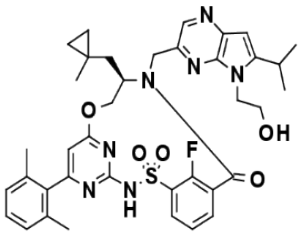
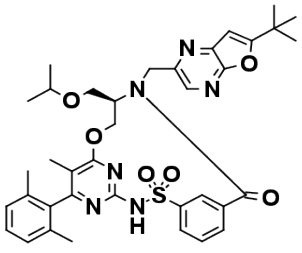
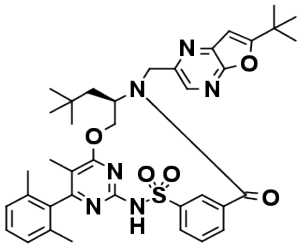
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-168		1.94	695.325	696.7	A
I-170		1.88	736.352	737.2	A
I-171		2.9	738.368	739.6	A (gradiente de 5 min)
I-172		1.93	679.33	680.5	A
I-173		2.26	666.299	667.4	A
I-174		2.16	684.273	685.3	A

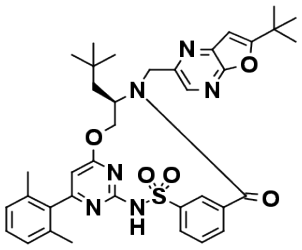
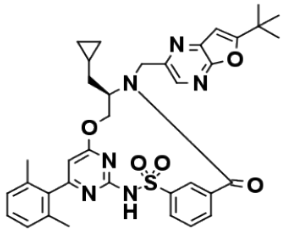
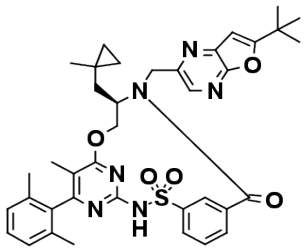
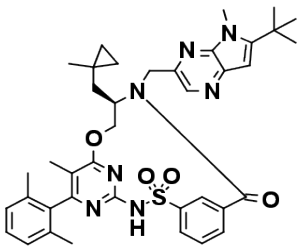
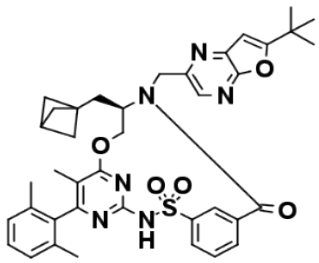
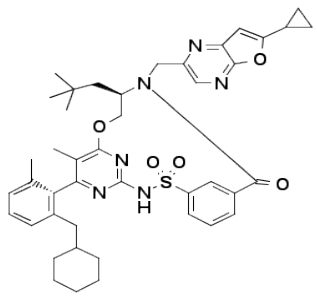
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-178		2.23	777.404	778.94	A
I-179		2.08	723.357	724.6	A
I-180		1.9	723.357	724.2	A
I-181		1.89	682.257	683.9	A
I-182		1.78	711.32	712.1	A
I-183		1.8	707.325	708.2	A

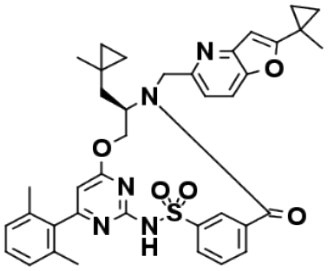
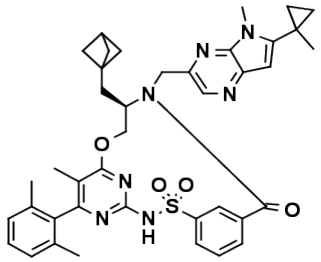
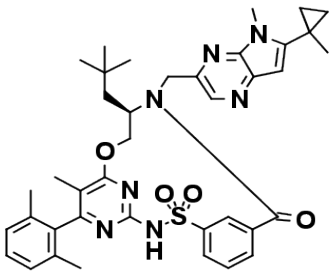
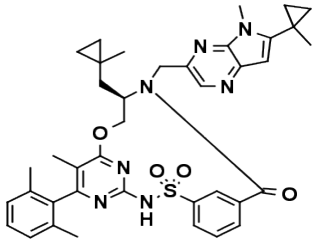
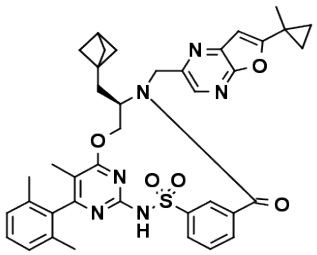
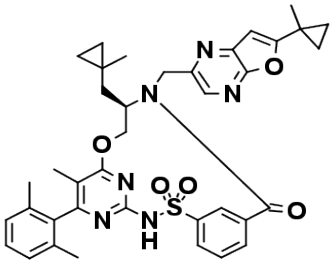
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-184		2.06	694.294	695.2	A
I-185		1.76	697.305	698.6	A
I-186		1.96	682.257	683.7	A
I-189		1.71	697.305	698.2	A
I-190		1.7	701.278	702.7	A
I-192		1.84	708.273	709.1	A

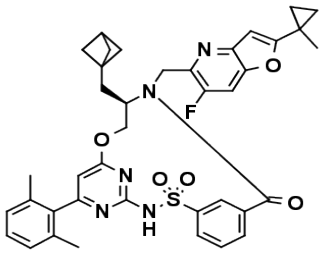
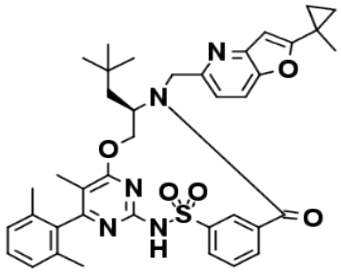
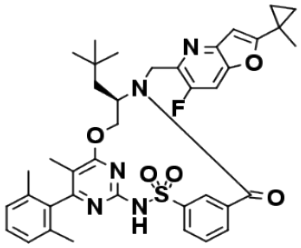
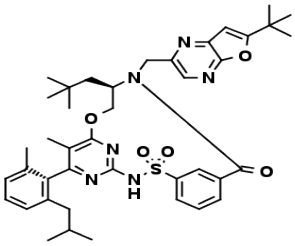
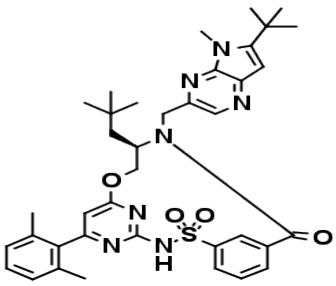
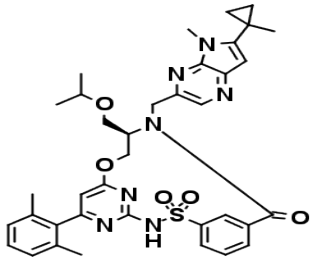
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-193		1.57	721.305	722.1	A
I-194		1.64	723.32	724.2	A
I-195		2.52	748.341	749.3	A
I-198		2.02	685.237	686.9	A
I-199		1.81	664.247	665.7	A
I-200		1.76	668.242	669.6	A

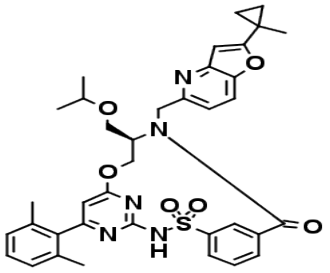
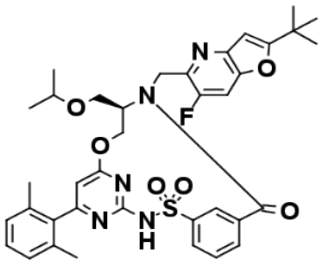
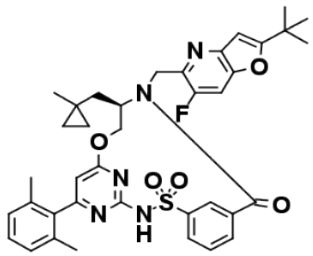
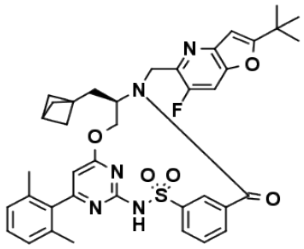
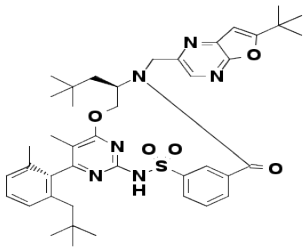
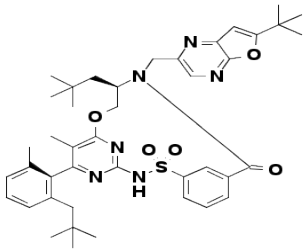
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-204		2.27	736.341	737.2	A
I-205		2.23	736.341	737.2	A
I-207		1.73	691.294	692.2	A
I-208		2.14	693.242	694.6	A
I-209		1.89	676.247	677.6	A
I-211		1.9	739.352	740.2	A

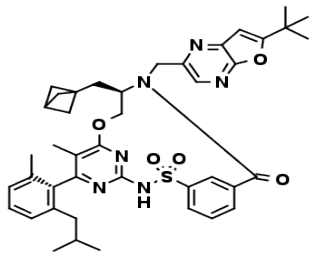
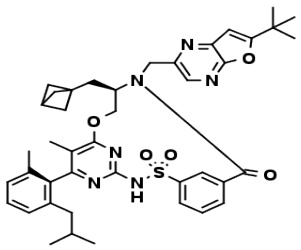
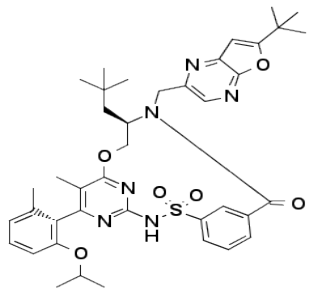
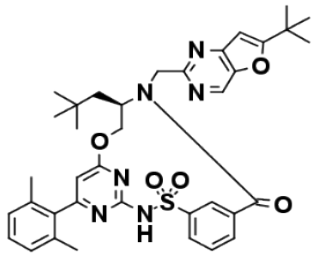
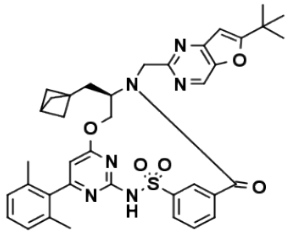
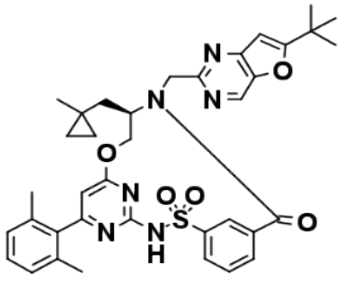
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-212		1.87	739.352	740.2	A
I-213		2.21	722.325	723.2	A
I-214		2.17	722.325	723.2	A
I-215		1.53	727.295	728.1	A
I-216		2.02	698.289	699.2	A
I-217		2.11	696.309	697.1	A

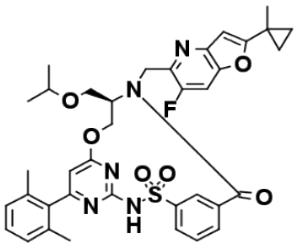
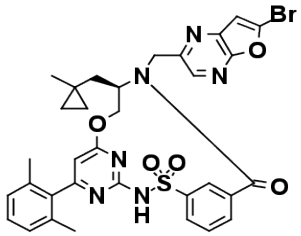
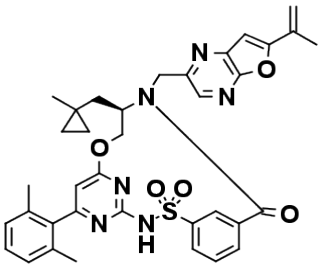
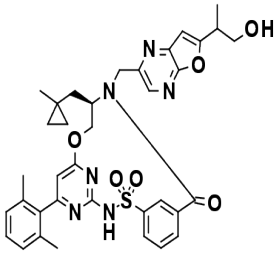
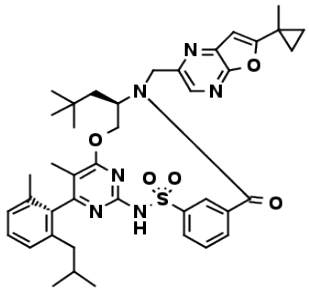
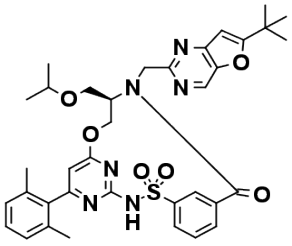
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-218		2.13	682.294	683.8	A
I-219		2.01	666.262	667.8	A
I-220		2.12	694.294	695.7	A
I-222		1.83	707.325	708.8	A
I-223		2.02	706.294	707.7	A
I-224		2.03	762.356	763.75	C

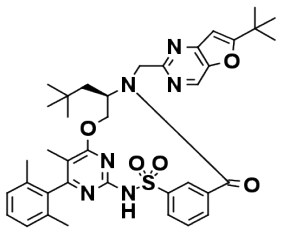
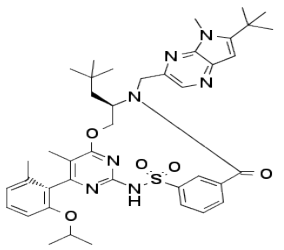
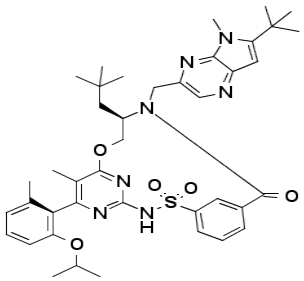
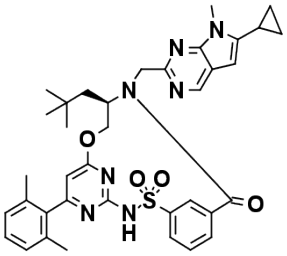
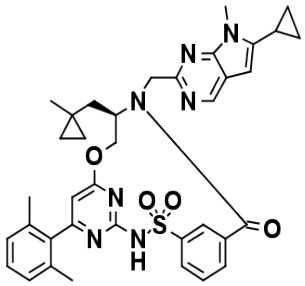
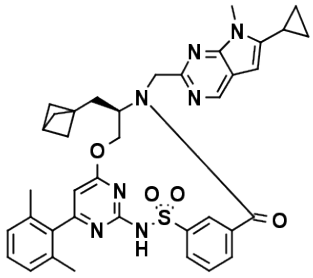
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-226		1.85	677.267	678.8	A
I-228		1.91	717.31	718.9	A
I-229		1.89	707.325	708.7	A
I-230		1.83	705.31	706.8	A
I-231		2.16	704.278	705.7	A
I-232		2.07	692.278	693.9	A

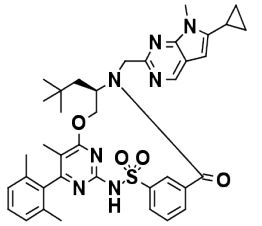
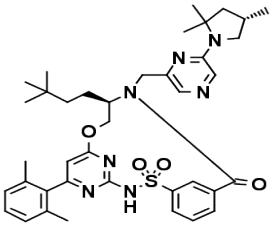
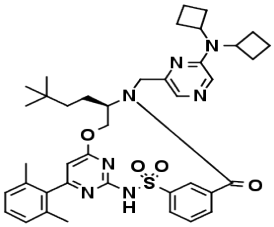
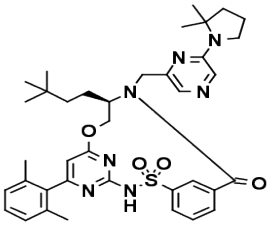
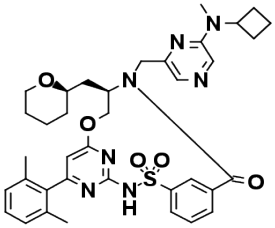
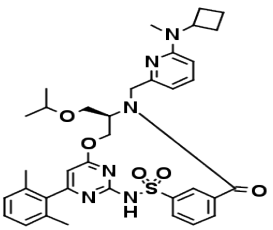
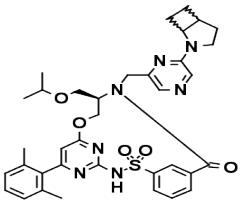
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-233		2.25	707.258	708.8	A
I-235		1.95	693.298	694.9	A
I-236		2.29	711.289	712.8	A
I-238		2.32	738.356	739.6	A
I-239		1.87	695.325	696.7	A
I-240		1.75	695.289	696.7	A

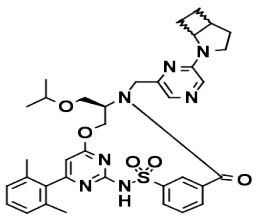
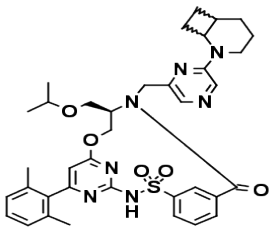
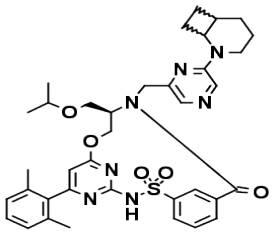
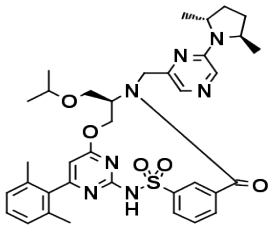
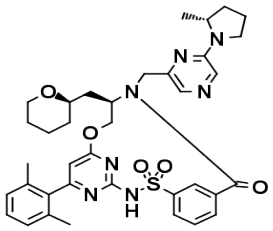
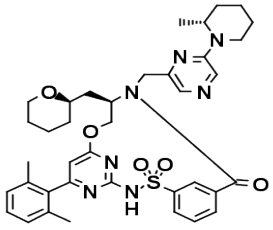
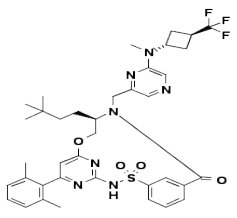
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-241		1.69	681.262	682.7	A
I-242		2.11	701.268	702.1	A
I-243		2.14	697.273	698.1	A
I-244		2.22	709.273	710.2	A
I-245		2.36	752.372	753.2	A
I-246		2.32	752.372	753.6	A

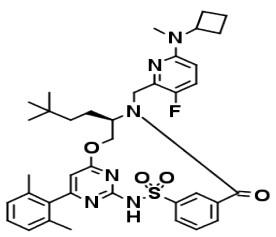
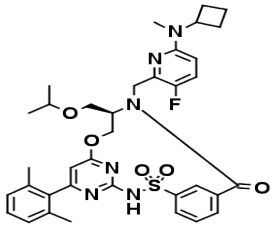
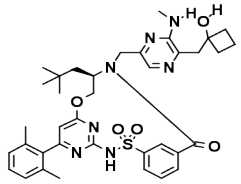
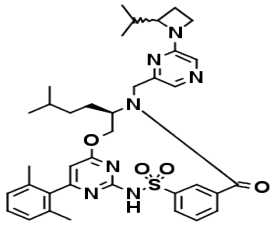
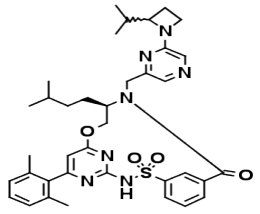
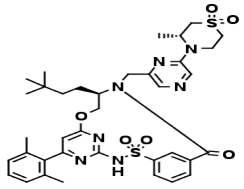
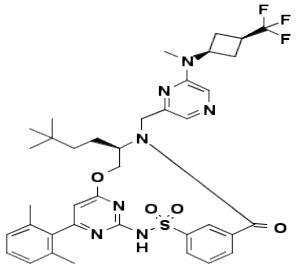
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-247		2.32	748.341	749.2	A
I-248		2.31	748.341	749.2	A
I-249		2.29	740.336	741.8	A
I-250		1.98	682.294	683.2	A
I-251		2	692.278	693.1	A
I-252		1.93	680.278	681.3	A

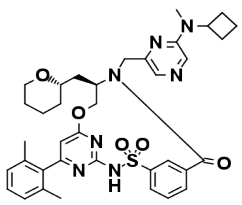
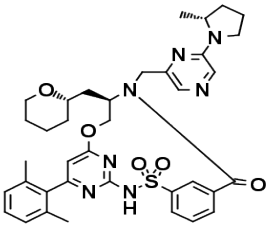
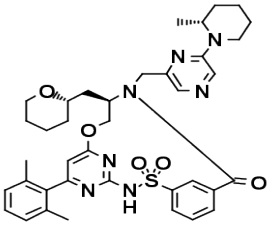
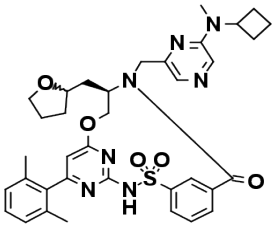
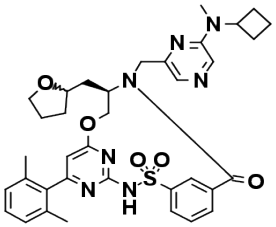
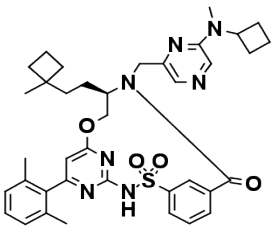
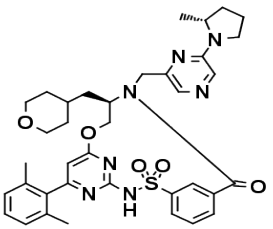
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-253		2.06	699.253	700.1	A
I-254		1.84	702.126	704.9 (M+3)	A
I-255		1.91	664.247	665.1	A
I-256		1.43	682.257	683.61	A
I-257		2.28	736.341	737.9	A
1-258		1.89	684.273	685.6	A

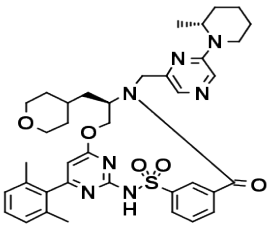
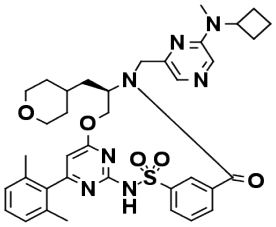
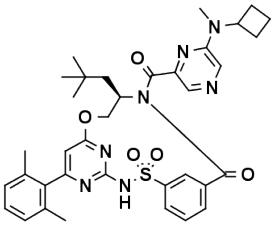
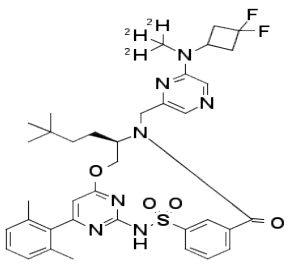
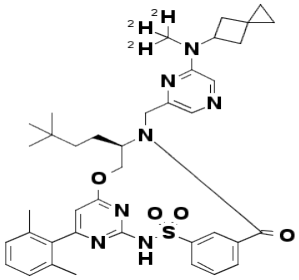
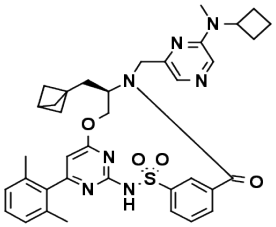
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-259		2.04	696.309	697.7	A
I-260		1.95	753.367	754.7	A
I-261		1.92	753.367	754.6	A
I-262		1.31	679.294	680.6	A
I-263		1.27	677.278	678.5	A
I-264		1.3	689.278	690.5	A

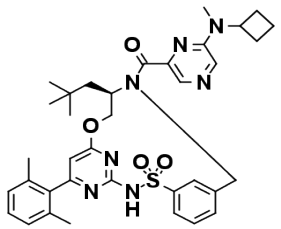
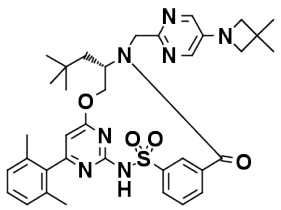
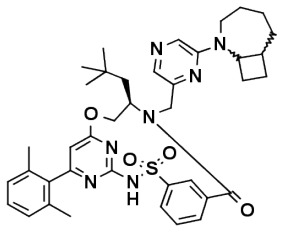
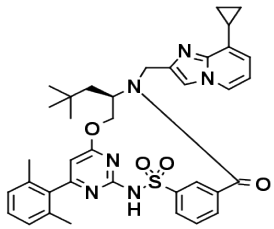
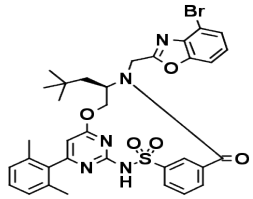
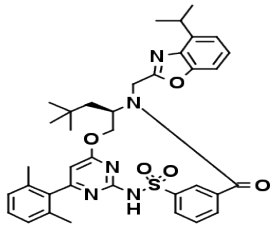
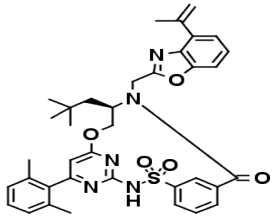
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
I-265		1.33	693.31	694.6	A
II-1		2	711.357	712.2	A
II-3		2.09	723.357	724.2	A
II-4		1.91	697.341	698.2	A
II-5		1.76	697.305	698.9	A
II-6		1.19	670.294	671.5	A
II-8		1.8	683.289	684.9	A

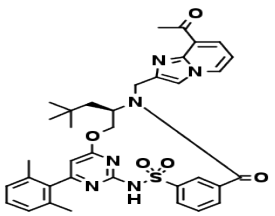
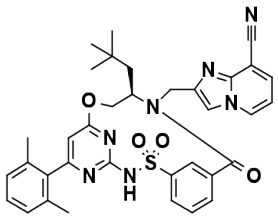
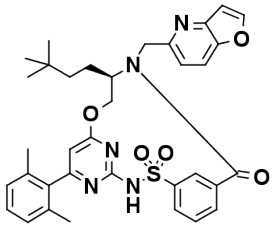
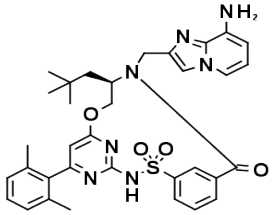
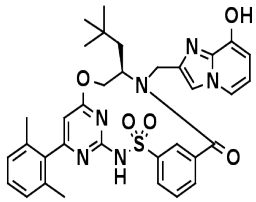
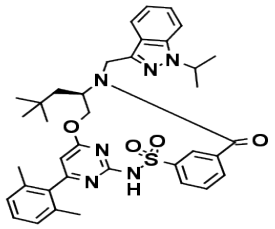
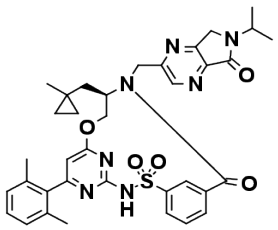
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
II-9		1.78	683.289	684.7	A
II-10		1.88	697.305	698.9	A
II-11		1.89	697.305	698.7	A
II-12		1.77	685.305	686.9	A
II-13		1.68	697.305	698.9	A
II-14		1.77	711.32	712.9	A
II-15		1.75	751.313	752.5	A

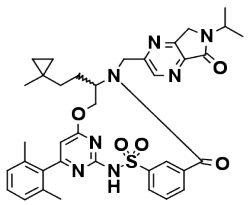
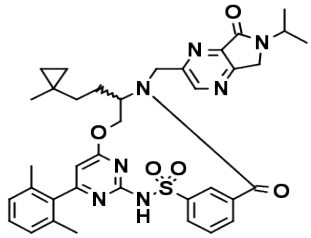
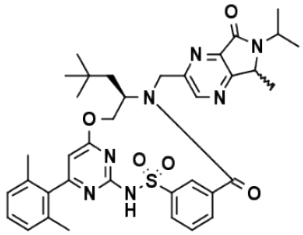
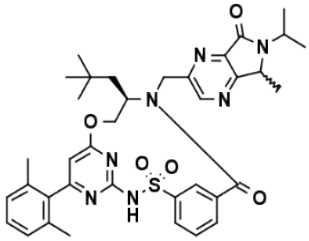
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
II-16		1.82	700.321	701.5	A
II-17		1.59	688.284	689.4	A
II-18		1.63	699.32	700.3	A
II-19		1.74	683.325	684.5	A
II-20		1.75	683.325	684.4	A
II-21		1.88	747.287	748.4	A
II-22		1.78	751.313	752.6	A

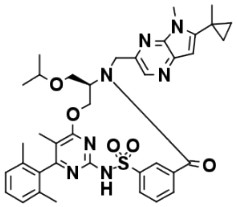
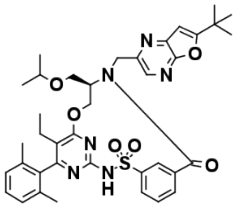
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
II-23		1.81	697.305	698.7	A
II-24		1.73	697.305	698.9	A
II-25		1.82	711.32	712.9	A
II-26		1.67	683.289	684.7	A
II-27		1.69	683.289	684.9	A
II-28		2.09	695.325	696.8	A
II-29		1.57	697.305	698.8	A

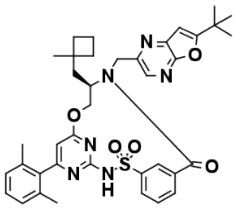
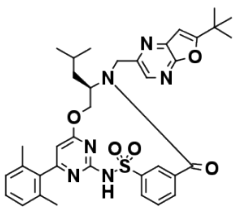
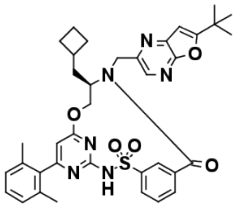
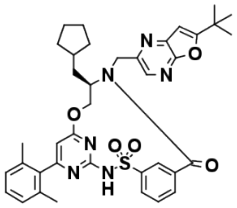
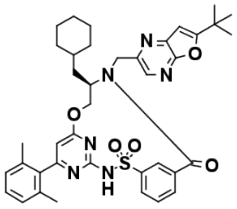
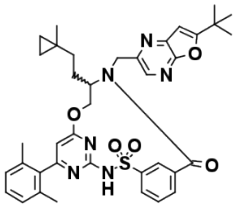
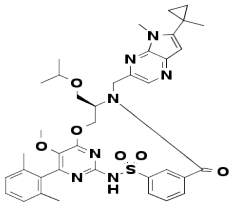
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
II-30		1.68	711.32	712.9	A
II-31		1.64	697.305	698.9	A
II-32		2.1	683.289	684.2	A
II-33		1.65	722.325	723.6	A
II-34		1.73	712.36	713.6	A
II-35		1.97	679.294	680.4	A

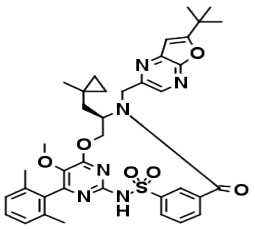
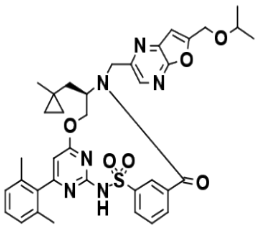
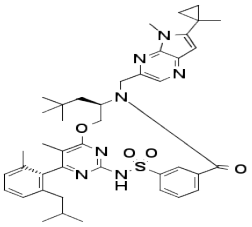
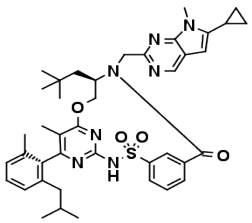
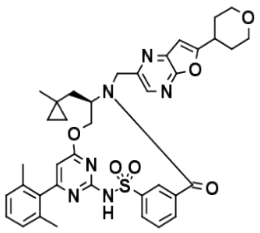
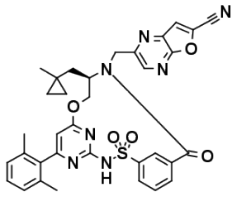
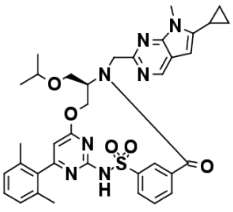
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
II-36		2.14	669.31	670.2	A
II-37		2.65	669.31	670.5	A (5 min gradiente)
II-38		4.96	709.341	710.1	J
III-4		1.48	664.283	665.2	A
III-6		4.65	703.146	704.3	J
III-7		4.94	667.283	668.4	J
III-8		4.85	665.267	666.3	J

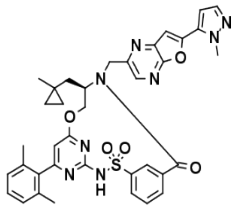
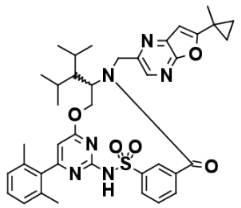
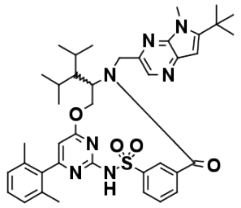
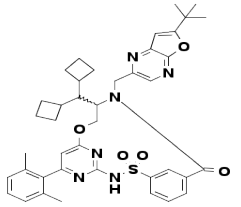
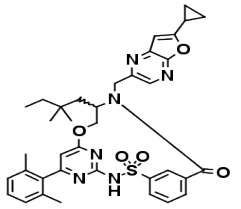
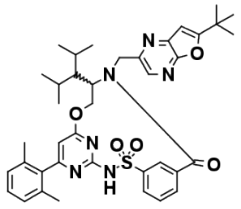
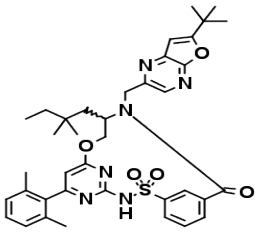
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
III-9		1.4	666.262	667.2	A
III-10		1.78	649.247	650.4	A
III-11		1.99	639.252	640.4	A
III-12		1.39	639.263	640.2	A
III-15		1.39	640.247	641.4	A
III-17		2.23	666.299	667.9	A
III-18		1.61	681.273	682.2	A

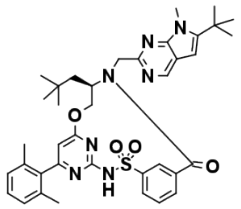
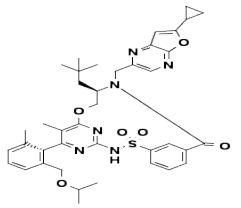
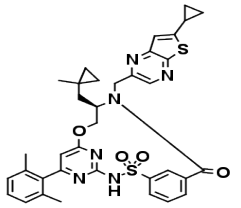
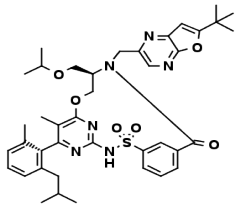
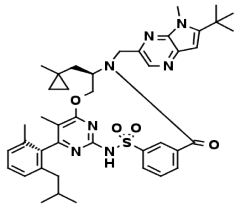
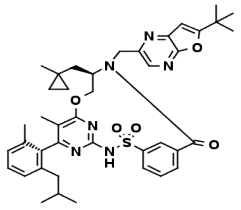
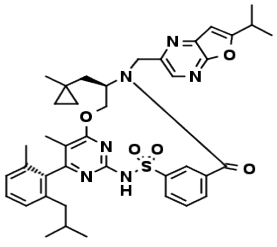
Comp. núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
III-19		1.72	695.289	696.4	A
III-22		1.72	695.289	696.8	A
III-23		4.12	697.305	698.3	J
III-24		4.13	697.305	698.3	J

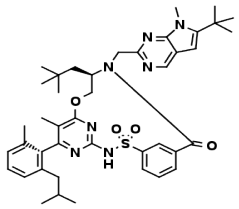
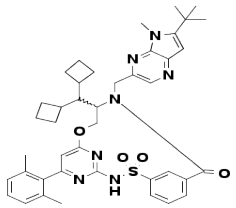
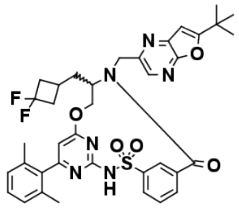
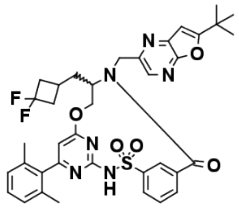
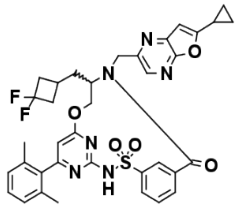
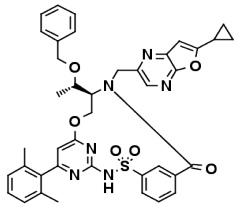
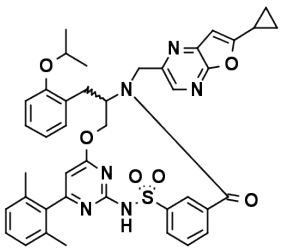
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-2		1.73	709.305	710.3	A
IV-3		2.07	712.304	713.3	A

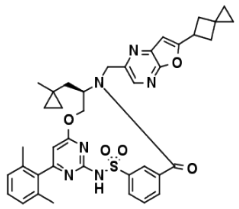
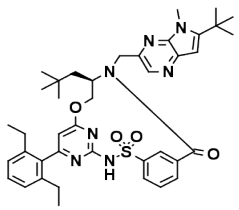
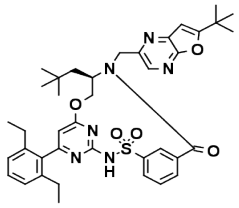
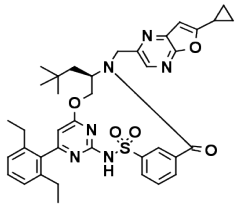
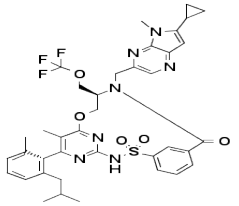
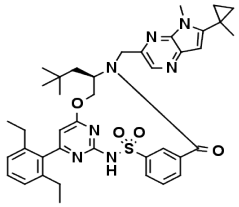
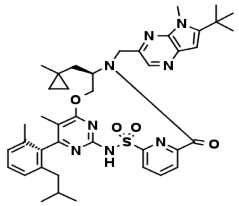
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-5		2.17	694.294	695.7	A
IV-6		2.09	668.278	669.9	A
IV-7		2.17	680.278	681.7	A
IV-8		2.19	694.294	695.7	A
IV-9		2.26	708.309	709.7	A
IV-10		1.97	694.294	695.9	A
IV-11		1.78	725.3	726.7	A

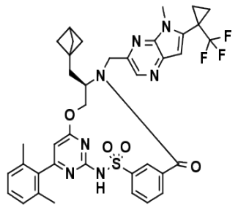
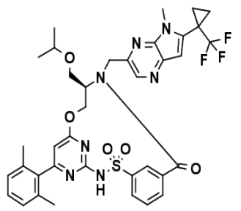
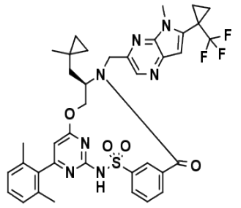
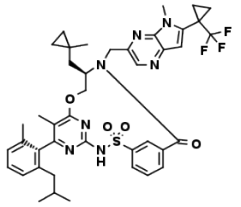
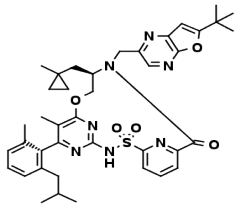
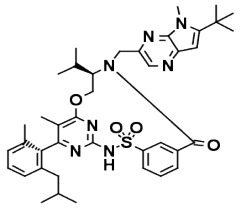
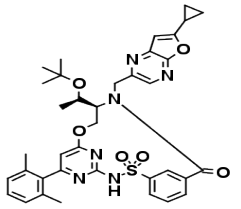
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-12		2.11	710.289	711.9	A
IV-18		1.72	696.273	697.5	A
IV-19		2.02	749.372	750.2	A
IV-25		1.51	735.357	736.6	A
IV-27		1.63	708.273	709.5	A
IV-28		1.58	649.211	650.5	A
IV-29		1.22	681.273	682.6	A

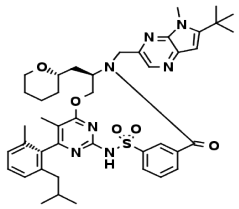
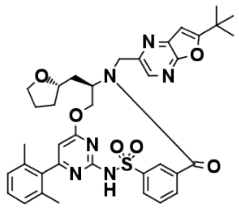
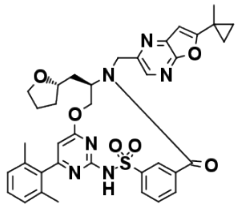
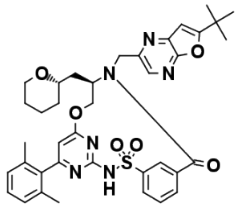
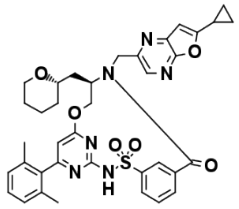
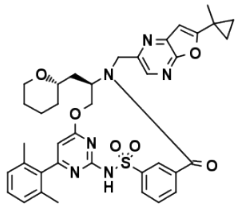
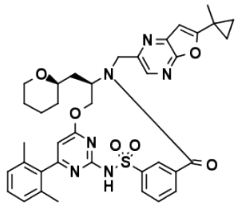
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-30		1.59	704.253	705.6	A
IV-231		2.2	708.309	709.8	A
IV-32		1.99	723.357	724.8	A
IV-33		2.29	734.325	735.6	A
IV-34		1.96	680.278	681.1	A
IV-36		2.25	710.325	711.8	A
IV-37		2.1	696.309	697.2	A

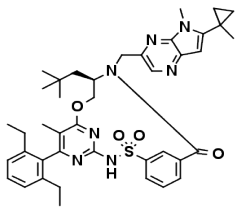
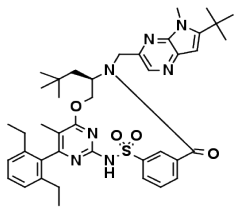
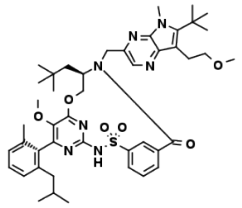
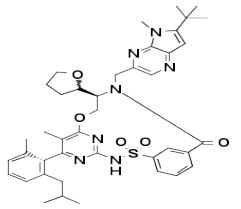
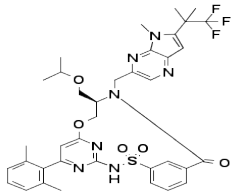
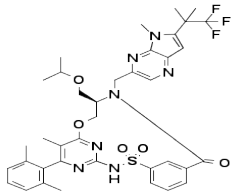
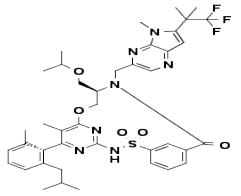
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-38		1.5	695.325	696.2	A
IV-39		2.08	738.32	739.9	A
IV-41		1.97	680.224	681.6	A
IV-43		2.1	740.336	741.6	A
IV-44		1.88	749.372	750.6	A
IV-45		2.12	736.341	737.7	A
IV-46		2.06	722.325	723.6	A

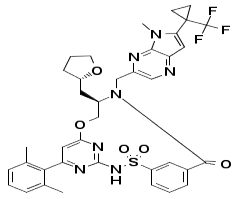
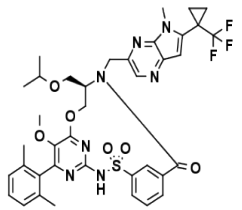
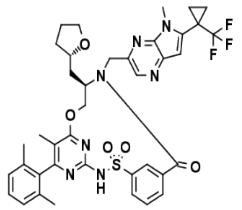
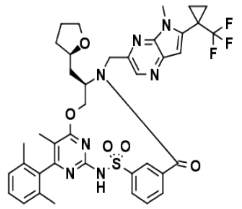
Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-47		1.73	751.388	752.2	A
IV-50		2.03	747.357	748.8	A
IV-57		1.79	716.259	717.5	A
IV-58		1.79	716.259	717.6	A
IV-59		1.64	700.228	701.5	A
IV-62		2.04	730.257	731.7	A
IV-64		1.81	744.273	745.4	A

Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-65		2.04	704.278	705.2	A
IV-66		2.09	723.357	724.4	A
IV-67		2.42	710.325	711.4	A
IV-68		2.26	694.294	695.2	A
IV-69		1.93	763.276	764.4	A
IV-71		1.93	721.341	722.6	A
IV-72		1.93	750.368	751.3	A

Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-73		2.07	757.266	758.7	A
IV-74		1.96	749.261	750.7	A
IV-75		1.99	745.266	746.7	A
IV-77		2.28	801.328	802.8	A
IV-78		2.14	737.336	738.5	A
IV-79		1.93	723.357	724.6	A
IV-80		1.96	696.273	697.7	A

Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-81		1.96	779.383	780.8	A
IV-83		1.98	696.273	697.95	A
IV-84		1.92	694.257	695.97	A
IV-85		1.94	710.289	711.5	A
IV-86		1.78	694.257	695.4	A
IV-87		1.88	708.273	709.5	A
IV-88		1.86	708.273	709.5	A

Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-90		1.95	735.357	736.6	A
IV-90		1.96	737.372	738.6	A
IV-94		2.37	825.425	826.4	A
IV-95		1.95	751.352	752.8	A
IV-99		1.95	751.276	752.7	A
IV-100		2.01	765.292	766.7	A
IV-101		2.23	807.339	808.8	A

Compuesto núm.	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
IV-103		1.83	761.261	762.7	A
IV-104		1.99	779.271	780.2	A
IV-105		1.9	775.276	776.2	A
IV-106		1.88	775.276	776.3	A

B. Datos de RMN

Número de compuesto	RMN
I-1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.81 (ddd, *J* = 14.1, 10.7, 3.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.39 - 1.33 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.46 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H).
I-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.41 - 5.29 (m, 2H), 4.33 - 4.20 (m, 2H), 4.04 (tt, *J* = 11.3, 3.8 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.81 - 1.70 (m, 1H), 1.68 - 1.54 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.30 (m, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 1H), 0.82 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-3	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.28 - 3.14 (m, 2H), 3.08 - 2.97 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.71 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 1H), 1.48 - 1.45 (m, 1H), 1.44 - 1.38 (m, 6H), 1.38 - 1.31 (m, 1H), 1.27 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 1H).
I-4	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.87 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.58 - 5.47 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.11 (m, 2H), 3.27 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 7.0 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 5.9 Hz, 6H), 0.64 (s, 9H).
I-5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.43 (s, 1H), 8.42 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dt, *J* = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.05 - 5.92 (m, 1H), 4.91 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.60 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.27 - 4.11 (m, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.76 - 1.66 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.29 - 1.19 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), -0.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.25 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.94 - 7.89 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.56 - 5.49 (m, 1H), 4.40 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.81 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.12 - 3.04 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.80 - 1.74 (m, 1H), 1.36 - 1.28 (m, 7H), 0.67 (s, 9H).
I-7	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.36 - 4.21 (m, 3H), 3.94 - 3.87 (m, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.98 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.77 - 1.66 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.38 - 1.32 (m, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.15 - 1.04 (m, 1H).
I-8	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.60 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.50 - 5.39 (m, 2H), 4.39 - 4.29 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 1.89 - 1.75 (m, 3H), 1.60 - 1.46 (m, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.26 - 1.15 (m, 1H).
I-9	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 10.8, 3.7 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.19 - 4.10 (m, 1H), 3.16 (hept, *J* = 6.8, 1.1 Hz, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.71 - 1.56 (m, 3H), 1.56 - 1.47

Número de compuesto	RMN
	(m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.25 - 1.06 (m, 3H), 1.06 - 0.97 (m, 2H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.47 - 0.36 (m, 1H).
I-10	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.67 (s, 1H), 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.37 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.53 - 3.44 (m, 1H), 3.32 - 3.22 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.08 (s, 6H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.5 Hz, 6H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-11	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 8.72 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 2H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.34 - 3.20 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 1.73 - 1.52 (m, 3H), 1.38 (dd, *J* = 7.0, 4.6 Hz, 6H), 1.19 (td, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 0.83 (s, 9H).
I-12	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.52 (s, 1H), 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.49 - 5.40 (m, 1H), 5.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 2H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.52 (m, 3H), 1.50 - 1.43 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.2 Hz, 6H), 1.22 - 1.07 (m, 2H), 1.07 - 0.97 (m, 2H), 0.97 - 0.87 (m, 2H), 0.43 - 0.30 (m, 1H).
I-14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.3 Hz, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.64 - 5.57 (m, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.59 (m, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.56 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.08 (hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.32 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 6H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-16	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.17 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.03 - 1.96 (m, 1H), 1.88 (dt, *J* = 14.9, 4.3 Hz, 1H), 1.78 (tt, *J* = 6.6, 4.0 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.27 - 1.14 (m, 1H).
I-17	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.20 - 8.03 (m, 2H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.27 - 4.13 (m, 2H), 3.28 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 0.48 (s, 3H), 0.41 - 0.32 (m, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (overlapped with TMS, m, 1H)

Número de compuesto	RMN
I-19	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.10 - 8.40 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.3, 4.1 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.14 - 4.03 (m, 1H), 3.28 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.84 - 1.62 (m, 2H), 1.40 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H), 0.99 - 0.86 (m, 1H), 0.80 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H)
I-20	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.3, 3.3 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 - 4.12 (m, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 8.2 Hz, 1H), 1.58 (solapado con la bocar, d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 1.18 - 1.12 (m, 4H), 0.63 (s, 9H)
I-21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.51 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.26 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 2H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.21 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
I-24	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.39 - 5.29 (m, 2H), 4.32 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 2.13 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.75 - 1.56 (m, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 5H), 0.82 (s, 9H).
I-25	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.26 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.18 - 2.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.53 - 1.40 (m, 2H), 1.19 - 1.10 (m, 4H), 0.48 (s, 3H), 0.34 (s, 1H), 0.24 (s, 1H), 0.13 (s, 1H).
I-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.36 - 8.31 (m, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 - 6.19 (m, 1H), 5.42 - 5.34 (m, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.09 - 4.01 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.87 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 3H), 1.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 0.86 - 0.76 (m, 10H).
I-28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.53 - 5.44 (m, 1H), 5.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.20 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.88 - 1.72 (m, 3H), 1.29 - 1.19 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.61 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
I-29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 10.5, 3.5 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 11.9, 4.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 1H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.87 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.62 - 1.44 (m, 3H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.32 (qd, *J* = 11.9, 4.2 Hz, 1H), 0.95 - 0.77 (m, 2H).
I-31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.67 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.52 - 5.42 (m, 1H), 5.38 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.12 (m, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.34 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.21 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 1.99 (s, 6H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.60 - 1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.24 (m, 1H), 0.96 - 0.73 (m, 2H).
I-32	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.64 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 5.50 - 5.30 (m, 2H), 4.37 - 4.18 (m, 3H), 3.89 (d, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.34 - 3.13 (m, 2H), 3.10 - 2.92 (m, 1H), 2.31 (d, *J* = 2.3 Hz, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 1H), 1.73 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.17 (m, 2H), 1.16 - 0.99 (m, 1H).
I-33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.51 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 2H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.57 - 5.39 (m, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.41 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.35 - 3.16 (m, 2H), 2.31 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H), 2.13 (s, 6H), 1.91 - 1.75 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 3H), 1.49 - 1.43 (m, 1H), 1.39 - 1.34 (m, 6H), 1.26 - 1.19 (m, 1H).
I-34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 - 8.69 (m, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 3.33 - 3.21 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 4H), 1.38 (dd, *J* = 6.9, 4.3 Hz, 7H), 1.01 (s, 4H), 0.93 - 0.79 (m, 3H).
I-35	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.67 (m, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.98 - 7.92 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 - 6.61 (m, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.97 - 1.83 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.23 (d, 3H), 0.96 (d, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-38	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.77 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.22 - 4.15 (m, 1H), 3.23 - 3.08 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 - 0.84 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.52 (m, 6H).
I-39	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.40 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 1H), 7.87 - 7.81 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.14 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.63 - 1.59 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.01 - 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.52 (m, 6H).
I-40	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.00 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.0, 3.6 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 3.97 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.15 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.98 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.64 - 1.56 (solapado con agua m, 6H), 1.41 - 1.34 (m, 6H)
I-41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 - 7.83 (m, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.16 (s, 1H), 5.54 - 5.45 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.16 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.92 - 1.81 (m, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 4H), 1.44 - 1.34 (m, 8H), 1.10 - 0.99 (m, 5H).
I-42	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.75 - 1.57 (m, 4H), 1.51 - 1.39 (m, 3H), 1.19 - 1.11 (m, 5H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.98 - 0.83 (m, 2H), 0.44 - 0.32 (m, 1H).
I-43	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.38 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.37 - 5.28 (m, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 2H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.81 (dd, *J* = 15.6, 3.3 Hz, 1H), 1.61 - 1.55 (m, 7H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Número de compuesto	RMN
I-44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.38 - 5.33 (m, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 3H), 3.94 - 3.86 (m, 1H), 3.22 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.36 (tt, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 1H), 1.29 - 1.22 (m, 1H), 1.18 - 1.04 (m, 5H).
I-45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.14 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 3.78 - 3.69 (m, 1H), 3.67 - 3.54 (m, 2H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.10 - 2.01 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.83 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.69 (m, 3H), 1.20 - 1.09 (m, 5H).
I-46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.33 - 4.16 (m, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.59 - 3.49 (m, 1H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.73 (m, 3H), 1.42 - 1.31 (m, 1H), 1.20 - 1.09 (m, 4H).
I-47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.38 - 5.32 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.96 (s, 6H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 7H), 1.34 (td, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.11 (m, 4H), 1.07 - 0.96 (m, 4H).
I-48	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 - 7.79 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.28 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.8 Hz, 6H), 1.24 (d, 3H), 0.97 (d, 3H).
I-51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 - 7.95 (m, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 2H), 2.25 - 2.09 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.27 - 1.19 (m, 3H), 1.19 - 1.10 (m, 4H), 0.95 (m, 3H).
I-54	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.5, 4.6 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.69 - 4.55 (m, 1H), 4.25 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 3.16 (pd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.47 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.61 (dd, *J* = 16.3, 9.8 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.96 - 0.82 (m, 2H), 0.78 - 0.64 (m, 1H), 0.51 - 0.37 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
I-55	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 3.16 (pd, *J* = 6.9, 1.0 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.50 (m, 1H), 1.47 - 1.41 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H).
I-56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 2H), 4.31 - 4.20 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.15 (p, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 3H), 1.62 - 1.54 (m, 2H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.18 - 1.05 (m, 1H).
I-57	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.45 - 5.33 (m, 2H), 4.33 - 4.07 (m, 3H), 3.21 - 3.12 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.37 - 1.25 (m, 2H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.34 - 0.25 (m, 1H), 0.15 - 0.07 (m, 1H), -0.29 - -0.37 (m, 1H).
I-58	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 10.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.20 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 11.8, 7.6, 3.7 Hz, 1H), 3.77 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.57 (t, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.50 - 3.47 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.86 - 1.75 (m, 2H), 1.68 - 1.63 (m, 1H), 1.50 - 1.41 (m, 1H), 1.19 - 1.09 (m, 4H).
I-59	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.63 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4, 1.5 Hz, 1H), 7.62 - 7.49 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.40 - 5.29 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 1H), 3.77 (p, *J* = 7.2 Hz, 1H), 3.56 (t, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 3H), 2.04 (s, 6H), 1.85 - 1.76 (m, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 4H).
I-60	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 2H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.11 - 1.93 (m, 8H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.98 (s, 3H), 0.76 (s, 3H).
I-61	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.27 (s, 1H), 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (dd, *J* = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.35 - 4.19 (m, 2H), 4.15 - 4.05 (m, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.92 (ddd, *J* = 14.1, 10.5, 3.5 Hz, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.53 - 1.50 (m, 1H), 1.43 - 1.36 (m, 2H),

Número de compuesto	RMN
	1.31 - 1.18 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 4H), 1.10 - 1.01 (m, 1H), 0.89 - 0.76 (m, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 1H).
I-63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (t, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 16.3, 1.6 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.12 (m, 1H), 3.87 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.78 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.35 (dd, *J* = 7.0, 2.1 Hz, 6H), 0.68 (s, 9H), (1H labile faltante, 1H overlap H2O).
I-64	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.24 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 3.33 - 3.22 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.03 (s, 6H), 1.98 - 1.88 (m, 1H), 1.74 - 1.66 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.4 Hz, 6H), 1.28 - 1.19 (m, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 1H), 0.92 - 0.77 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 1H).
I-65	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 4.26 - 4.19 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.26 - 2.14 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.59 (dd, *J* = 15.1, 1.5 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-68	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.54 - 7.48 (m, 1H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.64 - 5.55 (m, 1H), 5.50 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.91 - 4.83 (m, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.14 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.67 - 3.43 (m, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.66 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.65 - 1.62 (m, 3H), 1.17 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 4.8 Hz, 3H).
I-69	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.57 - 5.50 (m, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.34 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.73 (dd, *J* = 15.0, 8.8 Hz, 2H), 1.54 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.51 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.69 (s, 9H).
I-70	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 1.97 (s, 6H), 1.90 - 1.68 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 1H), 0.93 (s, 3H), 0.22 - 0.10 (m, 4H).

Número de compuesto	RMN
I-72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.53 - 5.41 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20 - 3.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 - 1.75 (m, 2H), 1.38 (dd, *J* = 10.2, 6.8 Hz, 6H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 0.97 - 0.87 (m, 4H), 0.24 - 0.11 (m, 4H).
I-73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.03 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.32 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 1.60 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H).
I-74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.26 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.50 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 4.27 - 4.16 (m, 1H), 3.52 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.86 (dd, *J* = 15.3, 8.8 Hz, 1H), 1.62 (dd, *J* = 15.3, 1.7 Hz, 1H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.63 (s, 9H).
I-75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (dd, *J* = 7.9, 1.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.96 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.31 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.84 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.51 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 0.56 (s, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.34 - 0.25 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.09 - 0.01 (m, 1H).
I-76	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 - 8.10 (m, 2H), 7.99 - 7.91 (m, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.44 - 5.31 (m, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 4.30 - 4.23 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 3H), 1.90 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 1.83 - 1.68 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.10 - 0.99 (m, 1H), 0.86 - 0.79 (m, 1H).
I-77	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.46 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 (d, *J* = 9.6, 1.0 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.25 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 2H), 3.52 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.07 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.34 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-78	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.14 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 2.0, 1.1 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (d, *J* = 9.7, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.16 (dd, *J* = 16.3, 1.7 Hz, 1H), 3.85 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.07 (hept, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 14.9, 2.0 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.0, 10.2 Hz, 1H), 1.34 (dd, *J* = 6.9, 1.8 Hz, 6H), 0.56 (s, 3H), 0.44 - 0.38 (m, 1H), 0.30 - 0.24 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.07 - 0.02 (m, 1H).
I-79	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.09 - 8.03 (m, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.62 - 5.48 (m, 2H), 4.44 - 4.35 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 17.3 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 12.7, 6.7 Hz, 6H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 0.58 (s, 3H), 0.43 - 0.36 (m, 1H), 0.34 - 0.27 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.09 - 0.05 (m, 1H).
I-80	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.97 (m, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.15 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.25 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.78 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.79 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.55 (s, 3H), 0.46 - 0.39 (m, 1H), 0.32 - 0.24 (m, 1H), 0.18 - 0.10 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-81	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.15 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.48 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 - 6.12 (m, 2H), 5.61 - 5.53 (m, 2H), 4.39 - 4.31 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.77 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.13 - 3.03 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.61 - 1.38 (m, 7H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 4H), 1.15 - 1.05 (m, 1H), 0.59 - 0.47 (m, 1H).
I-82	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 10.9, 4.1 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.17 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.24 - 3.13 (m, 1H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.39 (dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz, 6H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 4.3 Hz, 6H), 0.65 (s, 9H).
I-83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.57 - 7.45 (m, 3H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.16 - 6.13 (m, 1H), 5.62 (dd, *J* = 16.8, 1.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 4.01 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.89 - 3.82 (m, 4H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.54 - 3.48 (m, 1H), 3.13 - 3.02 (m, 1H), 2.24 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.94 - 1.82 (m, 2H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.34 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.17 - 10.01 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 16.7, 1.7 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.5, 4.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.53 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.00 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.90 - 3.81 (m, 4H), 3.61 - 3.55 (m, 1H), 3.51 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.12 - 3.02 (m, 1H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.74 - 1.64 (m, 1H), 1.53 - 1.43 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).
I-85	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.08 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.61 - 8.54 (m, 1H), 8.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 4.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.84 (dd, *J* = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 13H).
I-86	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.91 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.18 (m, 2H), 4.15 - 4.04 (m, 1H), 2.56 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.56 - 1.48 (m, 6H), 1.26 - 1.18 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H).
I-89	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 - 10.12 (m, 1H), 9.05 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 - 6.62 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.64 - 5.50 (m, 2H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.14 - 3.00 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 6H), 1.78 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 7H), 1.35 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 1.7 Hz, 3H).
I-90	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.59 - 5.42 (m, 2H), 4.81 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.43 - 4.25 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.65 (d, *J* = 4.2 Hz, 2H), 3.55 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.45 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.11 (s, 6H), 1.60 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.57 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-91	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.05 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.51 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.42 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-93	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.73 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 3.79 (p, *J* = 8.2, 6.9 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.50 (dd, *J* = 10.7, 3.0 Hz, 1H), 3.27 (p, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.18 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.88 - 1.77 (m, 2H), 1.71 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 2H), 1.37 (dd, *J* = 6.9, 4.3 Hz, 6H).
I-95	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.96 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 9.6, 1.0 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 16.2, 1.8 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 4.54 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.34 - 4.25 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.84 (p, 1H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 3.54 - 3.46 (m, 1H), 3.07 (hept, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.22 - 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.92 - 1.80 (m, 2H), 1.72 - 1.65 (m, 1H), 1.51 - 1.43 (m, 1H), 1.34 (dd, *J* = 6.9, 1.5 Hz, 6H).
I-97	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 2H), 4.10 - 3.99 (m, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 7H), 1.80 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.58 - 1.54 (m, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.42 - 1.37 (m, 2H), 0.98 - 0.88 (m, 2H).
I-100	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.08 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.19 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.98 (m, 1H), 1.56 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 1H), 0.75 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 0.66 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.57 (dt, *J* = 8.9, 4.4 Hz, 1H), 0.44 (dt, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), 0.37 (dt, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 0.31 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), -0.04 (dt, *J* = 9.0, 4.7 Hz, 1H), -0.53 (dt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H).
I-101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 - 8.66 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.50 - 1.43 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.23 - 1.19 (m, 1H), 0.69 (dt, *J* = 8.8, 4.3 Hz, 1H), 0.62 (dt, *J* = 8.7, 4.2 Hz, 1H), 0.54 (dt, *J* = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (dt, *J* = 9.1, 4.8 Hz, 1H), 0.34 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.29 (dt, *J* = 9.2, 4.7 Hz, 1H), -0.08 (dt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), -0.58 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H).

Número de compuesto	RMN
I-102	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.85 - 7.73 (m, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.32 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.15 (tt, *J* = 11.2, 3.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.45 (ddd, *J* = 14.3, 10.0, 3.2 Hz, 1H), 1.23 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.11 (m, 1H), 0.71 - 0.65 (m, 1H), 0.61 (dt, *J* = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 0.53 (dt, *J* = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 0.41 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H), 0.33 (dt, *J* = 8.9, 4.5 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), -0.08 (dt, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), -0.58 (dt, *J* = 9.1, 4.7 Hz, 1H).
I-103	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.45 - 5.36 (m, 2H), 4.33 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.93 (ddd, *J* = 14.4, 10.3, 4.9 Hz, 1H), 1.35 - 1.27 (m, 1H), 1.20 - 1.15 (m, 3H), 1.15 - 1.12 (m, 1H), 0.58 - 0.42 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 1H), 0.10 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), -0.33 - -0.43 (m, 1H).
I-105	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.43 (m, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.88 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 1.74 - 1.68 (m, 1H), 1.42 - 1.40 (m, 3H), 1.40 - 1.38 (m, 3H), 0.66 (s, 3H), 0.41 (s, 3H), 0.10 - 0.03 (m, 1H), -0.12 - -0.22 (m, 2H), -0.42 - -0.54 (m, 2H).
I-106	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.55 - 5.44 (m, 2H), 4.33 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.17 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.68 - 1.53 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.31 - 1.24 (m, 4H).
I-107	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.40 - 5.30 (m, 2H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 4.12 - 4.01 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.35 - 1.29 (m, 4H), 1.29 - 1.23 (m, 4H), 1.20 - 1.11 (m, 4H).
I-109	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.69 - 7.63 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 1H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.67 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.10 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.53 - 0.39 (m, 4H).

Número de compuesto	RMN
I-110	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 8.01 - 7.69 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.46 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.30 - 5.24 (m, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.29 - 4.19 (m, 1H), 3.22 - 3.09 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 - 1.78 (m, 4H), 1.75 (s, 3H), 1.60 (dd, *J* = 15.1, 1.6 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-111	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.5, 4.4 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.86 (spt, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.49 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.22 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.84 (dd, *J* = 15.4, 8.8 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.67 - 1.54 (m, 1H, solapado con agua), 0.63 (s, 9H). 1 protón lábil perdido.
I-112	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (dd, *J* = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.43 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.54 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 2.8 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.41 - 0.31 (m, 1H), 0.31 - 0.21 (m, 1H), 0.19 - 0.10 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
I-114	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.33 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.39 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 4.07 (tt, *J* = 11.3, 3.7 Hz, 1H), 3.57 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.02 (s, 7H), 1.82 (dd, *J* = 15.7, 3.3 Hz, 1H), 1.58 - 1.51 (m, 6H), 1.45 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H).
I-115	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.36 - 4.26 (m, 1H), 3.79 - 3.70 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.18 - 1.11 (m, 4H), 0.53 - 0.38 (m, 4H).
I-116	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.74 (m, 2H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.39 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 1.20 - 1.08 (m, 4H), 0.67 (s, 3H). (falta un protón de ciclobutilo. ver nota)
I-118	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.39

Número de compuesto	RMN
	- 5.27 (m, 2H), 4.56 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.7, 7.7 Hz, 1H), 3.52 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.63 - 1.57 (m, 4H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.20 - 1.09 (m, 4H).
I-119	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.62 (s, 1H), 8.72 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 3.82 - 3.75 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz, 1H), 3.55 (dd, *J* = 10.7, 3.1 Hz, 1H), 3.27 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.07 (s, 6H), 1.66 - 1.60 (m, 4H), 1.58 - 1.46 (m, 4H), 1.38 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
I-120	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 7.3, 1.5 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.46 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 1H), 3.83 - 3.71 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.6, 7.8 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.16 (dhept, *J* = 7.0, 0.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.66 - 1.57 (m, 5H), 1.55 - 1.46 (m, 3H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-122	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.47 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 0.91 - 0.68 (m, 4H), 0.61 (s, 9H), 0.57 - 0.51 (m, 1H)
I-124	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.1, 3.0 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.38 (m, 1H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.51 - 1.42 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.38 - 1.28 (m, 1H).
I-125	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.63 - 5.52 (m, 1H), 5.52 - 5.36 (m, 1H), 4.70 - 4.36 (m, 2H), 4.33 - 4.08 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.24 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.13 (m, 3H), 2.07 (s, 6H), 2.06 - 1.92 (m, 3H), 1.88 - 1.77 (m, 1H), 1.57 - 1.47 (m, 1H), 1.43 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).
I-127	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 - 8.60 (m, 1H), 8.55 - 8.51 (m, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.32 - 5.25 (m, 2H), 4.48 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.13 - 4.03 (m, 1H), 3.57 (hept, *J* = 7.0 Hz, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 6H), 1.92 - 1.70 (m, 2H), 1.45 (d, *J* = 1.4 Hz, 6H), 1.23 - 1.10 (m, 1H), 0.93 - 0.89 (m, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 1H), 0.20 - 0.05 (m, 4H).

Número de compuesto	RMN
I-129	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.54 - 8.51 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 4.85 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 1H), 2.00 - 1.80 (m, 7H), 1.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 7H), 1.23 - 1.11 (m, 1H), 0.94 - 0.82 (m, 4H), 0.22 - 0.15 (m, 2H), 0.15 - 0.10 (m, 2H).
I-130	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.7 (br, 1H). 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.42 - 5.27 (m, 2H), 4.25 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 4.04 (tt, *J* = 11.3, 3.9 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.81 - 1.69 (m, 1H), 1.68 - 1.55 (m, 1H), 1.44 - 1.30 (m, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H), 1.13 - 1.05 (m, 1H), 1.00 - 0.86 (m, 1H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
I-131	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (dt, *J* = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.32 (m, 1H), 4.23 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.02 (s, 6H), 2.00 - 1.94 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.46 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.18 - 1.06 (m, 2H), 0.95 - 0.78 (m, 2H), 0.53 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.04 (dt, *J* = 9.5, 4.8 Hz, 1H).
I-132	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.58 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.85 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.58 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 3.72 - 3.54 (m, 2H), 3.39 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.71 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-133	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.2, 3.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.46 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 1H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.20 - 1.96 (m, 8H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.49 (dd, *J* = 15.1, 9.3 Hz, 1H), 0.48 (s, 3H), 0.36 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.30 - 0.21 (m, 1H), 0.15 (p, *J* = 4.9 Hz, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H) más 1H no observado.
I-135	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.81 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 1H), 2.49 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.80 (s, 4H), 1.76 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.61 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
I-136	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 3.24 - 3.08 (m, 1H), 2.19 (hept, *J* = 6.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (dd, *J* = 15.2, 8.4 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.98 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 0.59 (s, 9H).
I-137	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 1H), 2.27 - 2.06 (m, 3H), 1.88 - 1.76 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.08 (m, 4H), 0.85 - 0.75 (m, 6H), 0.60 (s, 9H)
I-138	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.43 (s, 1H), 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 - 7.79 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.58 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 - 4.28 (m, 1H), 3.80 - 3.62 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.53 - 3.39 (m, 1H), 2.47 - 2.37 (m, 4H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-139	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 - 8.86 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.57 - 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.53 - 5.42 (m, 2H), 4.70 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.36 - 4.20 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.63 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 3.53 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.15 - 2.04 (m, 7H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.29 (dd, *J* = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-140	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.59 - 5.52 (m, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 4H), 2.14 - 2.08 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.85 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.66 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.33 - 1.28 (m, 2H), 0.54 (s, 3H), 0.42 - 0.35 (m, 1H), 0.33 - 0.26 (m, 1H), 0.21 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.02 (m, 1H).
I-141	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.03 - 7.95 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.12 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.06 - 3.98 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.40 - 1.33 (m, 2H), 0.68 (s, 9H).
I-142	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.23 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 2H), 4.41 - 4.30 (m, 2H), 3.66 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.20 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.46 - 1.36 (m, 7H), 0.62 (s, 3H), 0.45 - 0.36 (m, 1H), 0.35 - 0.26 (m, 1H), 0.21 - 0.13 (m, 1H), 0.11 - 0.07 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
I-144	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 3.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.40 (m, 1H), 2.67 - 2.54 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 4H), 2.04 (s, 6H), 1.62 (s, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-145	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.39 - 5.23 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 12.3 Hz, 2H), 4.18 - 4.03 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 1H), 1.20 - 1.12 (m, 4H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 0.52 - 0.38 (m, 1H), 0.37 - 0.25 (m, 2H), -0.05 - -0.19 (m, 2H). (-NH de sulfonamida no visible)
I-146	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.65 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.41 - 5.28 (m, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.19 - 4.08 (m, 1H), 3.16 (hept, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.82 - 1.75 (m, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.50 - 0.38 (m, 1H), 0.36 - 0.25 (m, 2H), -0.06 - -0.18 (m, 2H). NH de sulfonamida no visible
I-150	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.26 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.38 - 2.13 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.91 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.65 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 0.94 - 0.86 (m, 2H), 0.71 (s, 9H).
I-151	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.72 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.82 (dd, *J* = 11.0, 8.2 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 11.0, 3.3 Hz, 1H), 3.52 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.33 (tt, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.40 - 1.31 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.03 (m, 2H), 1.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
I-152	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.81 - 8.76 (m, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.16 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.88 - 1.80 (m, 4H), 1.79 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.47 - 1.38 (m, 1H), 1.21 - 1.08 (m, 4H), 0.88 - 0.70 (m, 3H), 0.65 - 0.51 (m, 10H).

Número de compuesto	RMN
I-153	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.33 (s, 1H), 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.38 - 5.29 (m, 2H), 5.26 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.71 - 4.61 (m, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 1H), 2.73 - 2.51 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.96 - 1.82 (m, 2H), 1.82 - 1.70 (m, 1H), 1.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H).
I-155	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.93 - 7.87 (m, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.52 - 5.43 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.07 - 3.92 (m, 6H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.03 - 1.99 (m, 6H), 1.82 - 1.74 (m, 2H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 1.26 - 1.22 (m, 3H), 0.95 (s, 3H), 0.24 - 0.12 (m, 4H).
I-156	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 4.14 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.86 - 1.79 (m, 1H), 1.52 - 1.44 (m, 1H), 1.37 (ddd, *J* = 13.7, 10.4, 3.0 Hz, 1H), 1.28 - 1.24 (m, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 3H), 0.40 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
I-158	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.27 (m, 4H), 3.24 - 3.11 (m, 2H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.38 - 1.32 (m, 4H), 0.62 (s, 9H).
I-162	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.69 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.4, 4.5 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.37 (ddt, *J* = 11.9, 7.9, 4.1 Hz, 1H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.42 (d, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 6H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). -NH de sulfonamida no visible
I-163	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.63 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 10.7, 4.0 Hz, 1H), 2.79 (q, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (ddd, *J* = 13.6, 8.1, 5.2 Hz, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.83 (q, *J* = 6.2, 4.6 Hz, 1H), 1.72 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.89 - 0.83 (m, 2H), 0.78 (s, 3H). -NH de sulfonamida no visible

Número de compuesto	RMN
I-164	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 5.39 (dd, *J* = 11.5, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.95 (td, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 2.80 (h, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.13 (tt, *J* = 8.1, 5.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.74 - 1.69 (m, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 10.4, 6.5, 2.4 Hz, 4H), 1.09 (s, 3H), 0.90 - 0.83 (m, 2H), 0.78 (s, 3H). -NH de sulfonamida no visible
I-167	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 1H), 4.05 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.29 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.61 (dd, *J* = 15.0, 1.7 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.47 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-168	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
I-170	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.15 - 8.09 (m, 1H), 7.90 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 5.46 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.53 - 4.40 (m, 2H), 4.25 - 3.96 (m, 7H), 2.22 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.68 - 1.60 (m, 2H), 1.35 - 1.30 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-171	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.27 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.79 - 1.75 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.65 - 1.57 (m, 1H), 1.49 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.46 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 4.2 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-172	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.29 - 3.10 (m, 3H), 2.82 - 2.69 (m, 1H), 2.01 (s, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.62 (dd, *J* = 15.0, 9.7 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.34 - 1.28 (m, 1H), 0.61 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
I-173	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.74 (s, 1H), 6.62 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.08 - 3.96 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 3.06 - 2.94 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 1H), 1.95 (s, 6H), 1.67 (dd, *J* = 15.1, 9.6 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.27 (dd, *J* = 15.0, 2.4 Hz, 1H), 0.54 (s, 9H).
I-174	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 - 7.80 (m, 2H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.42 - 5.30 (m, 2H), 4.60 - 4.44 (m, 2H), 4.40 - 4.30 (m, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.54 - 3.42 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-178	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 1H), 4.08 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.16 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 1.86 - 1.77 (m, 4H), 1.71 (s, 3H), 1.66 - 1.57 (m, 5H), 1.53 - 1.47 (m, 2H), 1.41 - 1.35 (m, 6H), 1.17 - 1.08 (m, 3H), 0.83 - 0.71 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-179	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.16 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (h, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.82 - 1.79 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d, 1H), 1.40 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.37 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.14 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
I-180	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.14 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.19 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.79 (dd, *J* = 15.0, 8.5 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 0.63 (s, 9H).
I-181	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 - 5.37 (m, 1H), 5.37 - 5.31 (m, 1H), 4.61 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.51 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.39 - 4.28 (m, 1H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.59 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.45 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 1.97 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.20 - 1.14 (m, 3H), 1.14 - 1.10 (m, 4H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-182	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.56 - 5.47 (m, 2H), 4.66 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.33 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.73 - 3.62 (m, 2H), 3.54 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.98 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-183	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 5.77 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.05 - 3.97 (m, 1H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.94 - 1.81 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.28 - 1.18 (m, 3H), 0.95 - 0.89 (m, 2H), 0.89 - 0.83 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).
I-184	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 6.8, 2.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.42 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.66 (dt, *J* = 14.8, 4.1 Hz, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 1H), 1.18 - 1.14 (m, 2H), 1.14 - 1.09 (m, 2H), 0.84 - 0.79 (m, 1H), 0.78 (s, 9H).
I-185	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.84 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 2H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.52 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.92 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.50 - 4.33 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.54 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.54 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). NH de sulfonamida no visible
I-186	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 11.4, 4.4 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.56 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.47 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.36 (tt, *J* = 7.8, 3.7 Hz, 1H), 3.66 (dd, *J* = 10.7, 7.8 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.45 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.54 (s, 3H), 1.40 (q, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.96 - 0.92 (m, 2H). NH de sulfonamida no visible.
I-189	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 7.92 - 7.68 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.27 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 6.98 (m, 2H), 6.70 (s, 1H), 5.52 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.86 - 3.43 (m, 3H), 3.22 (s, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.69 (s, 3H), 1.51 - 1.28 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 15.7 Hz, 7H).
I-190	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.80 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 5H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 - 6.79 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.1, 4.0 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 22.6, 12.7 Hz, 2H), 4.28 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.18 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, *J* = 14.6, 3.7 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 14.6, 10.7 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.41 (d, *J* = 6.7 Hz,

Número de compuesto	RMN
	3H), 1.38 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). -NH de sulfonamida no visible
I-192	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.1, 1.8 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.58 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.43 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.22 (tt, *J* = 8.3, 5.1 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.00 (s, 3H), 1.99 - 1.93 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 14.9, 4.9, 3.4 Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.30 - 1.22 (m, 1H), 1.20 - 1.14 (m, 2H), 1.14 - 1.10 (m, 2H), 1.10 - 0.99 (m, 1H).
I-193	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.73 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 6.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.49 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.57 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 3.28 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.99 (m, 1H), 2.38 (tt, *J* = 8.3, 5.0 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.86 (dt, *J* = 14.9, 3.7 Hz, 1H), 1.79 - 1.73 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.51 - 1.44 (m, 2H), 1.43 - 1.37 (m, 3H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 2H).
I-194	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.72 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.74 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.44 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 3.26 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.08 - 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 2.01 - 1.95 (m, 1H), 1.85 (dt, *J* = 15.0, 3.8 Hz, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.51 - 1.46 (m, 1H), 1.45 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.42 - 1.38 (m, 1H), 1.36 (dd, *J* = 14.1, 3.6 Hz, 1H), 1.21 - 1.09 (m, 1H).
I-195	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.16 (m, 1H), 2.32 (dd, *J* = 7.5, 2.9 Hz, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 - 1.56 (m, 5H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.18 - 0.97 (m, 6H), 0.60 (s, 9H).
I-198	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.98 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 16.3, 1.8 Hz, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.27 (dt, *J* = 9.8, 5.2 Hz, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.65 (d, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.49 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.09 - 2.00 (m, 7H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.05 - 0.94 (m, 4H). NH de sulfonamida no visible

Número de compuesto	RMN
I-199	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.12 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.58 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.7 Hz, 2H), 3.78 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 1.44 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 1.21 - 1.13 (m, 4H), 0.55 (s, 3H), 0.45 - 0.39 (m, 1H), 0.29 - 0.24 (m, 1H), 0.15 - 0.10 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
I-200	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.03 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 4.74 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.35 - 4.25 (m, 1H), 4.11 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.58 (m, 2H), 3.49 (p, *J* = 5.7 Hz, 1H), 2.20 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.19 - 1.09 (m, 7H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). NH de sulfonamida no visible.
I-204	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.28 - 4.18 (m, 1H), 2.39 - 2.19 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.80 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.51 - 1.24 (m, 4H), 1.19 - 1.12 (m, 4H), 0.83 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 0.60 (s, 9H).
I-205	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.20 - 4.09 (m, 1H), 2.24 - 2.07 (m, 2H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.84 (dd, *J* = 15.2, 9.3 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.31 - 1.08 (m, 7H), 0.68 - 0.63 (m, 12H), 0.58 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-207	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 7.68 - 7.63 (m, 1H), 7.43 - 7.33 (m, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.65 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.08 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.19 - 2.15 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 6H), 2.00 - 1.78 (m, 3H), 1.28 - 1.20 (m, 1H), 1.17 - 1.11 (m, 2H), 0.92 (s, 3H), 0.87 - 0.82 (m, 2H), 0.19 - 0.01 (m, 4H).
I-208	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.09 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.61 - 5.49 (m, 2H), 4.21 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 3.98 (tt, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.92 (m, 1H), 1.79 (dd, *J* = 15.4, 3.3 Hz, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 6H), 1.08 - 0.95 (m, 4H). (NH de sulfonamida no visible)

Número de compuesto	RMN
I-209	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.11 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.4, 4.0 Hz, 1H), 5.48 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.02 (ddd, *J* = 11.1, 7.5, 3.8 Hz, 1H), 3.71 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.14 (ddd, *J* = 8.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.93 (dd, *J* = 15.5, 10.9 Hz, 1H), 1.78 (dd, *J* = 15.5, 3.5 Hz, 1H), 1.59 (s, 6H), 1.21 - 1.08 (m, 4H). NH de sulfonamida no visible
I-211	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.04 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.55 - 5.48 (m, 2H), 4.76 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.70 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.19 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.69 (s, 3H), 1.41 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.39 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 2.8 Hz, 3H).
I-212	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 - 7.22 (m, 1H), 7.09 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 5.55 - 5.45 (m, 1H), 4.73 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.32 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.72 - 3.58 (m, 2H), 3.50 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.18 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.73 - 1.61 (m, 5H), 1.43 - 1.37 (m, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.71 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).
I-216	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.98 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (dd, *J* = 12.3, 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.56 (dd, *J* = 11.0, 4.5 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.60 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.9, 7.8 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 3.1 Hz, 1H), 3.43 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.11 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
I-217	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.74 - 7.63 (m, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 10.9, 4.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.14 (m, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.05 - 1.93 (m, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.65 - 1.55 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.66 (s, 9H).
I-218	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.27 (m, 2H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.81 (dd, *J* = 15.1, 8.7 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.3, 1.6 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.64 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
I-219	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.66 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.45 - 5.32 (m, 2H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (dt, *J* = 11.8, 4.1 Hz, 1H), 0.55 - 0.47 (m, 2H), 0.33 - 0.24 (m, 1H), 0.14 - 0.06 (m, 1H), -0.33 - -0.44 (m, 1H).
I-221	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.5, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.1, 3.3 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.51 - 4.37 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.76 (s, 3H), 1.48 (dd, *J* = 15.0, 9.4 Hz, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.44 (s, 3H), 0.38 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.21 (m, 1H), 0.16 - 0.10 (m, 1H), 0.03 - 0.00 (m, 1H).
I-222	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.01 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.08 (m, 4H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.84 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.46 - 1.41 (m, 1H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.36 (m, 1H), 0.32 - 0.26 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-223	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.2, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.6, 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.1 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.35 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.10 (tt, *J* = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.04 (dd, *J* = 15.4, 10.5 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.77 (dd, *J* = 15.5, 3.2 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 6H), 1.42 (s, 9H).
I-224	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.29 (m, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 1H), 2.24 (dd, *J* = 14.0, 7.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 4H), 1.74 (s, 3H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.61 - 1.55 (m, 3H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.18 - 1.10 (m, 6H), 0.89 - 0.75 (m, 3H), 0.60 (s, 9H).
I-226	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.72 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.48 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.78 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.55 - 1.50 (m, 4H), 1.31 (s, 2H), 0.91 (s, 2H), 0.47 (s, 3H), 0.35 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.22 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.11 (dt, *J* = 9.4, 4.9 Hz, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
I-228	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.46 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 5.44 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 1H), 4.05 (q, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.45 (s, 1H), 2.01 (s, 3H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (dd, *J* = 15.5, 3.1 Hz, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.61 - 1.55 (m, 7H), 1.45 (s, 3H), 1.03 - 0.92 (m, 2H), 0.89 - 0.81 (m, 2H).
I-229	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.16 - 8.06 (m, 1H), 7.91 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 18.4, 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.43 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.33 - 4.22 (m, 1H), 4.12 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.82 - 1.76 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.46 (s, 3H), 1.04 - 0.96 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-230	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.02 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 15.6, 7.5 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.15 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.86 - 1.82 (m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.44 - 1.39 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.95 - 0.90 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.38 (dt, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.7, 5.0 Hz, 1H), 0.20 - 0.14 (m, 1H), 0.07 - 0.01 (m, 1H).
I-231	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (ddd, *J* = 7.9, 1.8, 1.1 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 11.3, 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.23 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.08 (tt, *J* = 11.1, 3.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.04 (dd, *J* = 15.4, 10.6 Hz, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.96 (s, 3H), 1.82 - 1.74 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.58 - 1.49 (m, 9H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H).
I-232	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.86 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 17.9, 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.47 (dd, *J* = 15.1, 9.8 Hz, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 2H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.43 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.26 - 0.20 (m, 1H), 0.15 - 0.09 (m, 1H), -0.00 - -0.04 (m, 1H).
I-233	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.07 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.61 - 5.50 (m, 2H), 4.22 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 3.99 (ddt, *J* = 12.2, 8.2, 4.1 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.98 (dd, *J* = 15.4, 10.8 Hz, 1H), 1.79 (dd, *J* = 15.5, 3.3 Hz, 1H), 1.60 (q, *J* = 1.4 Hz, 6H), 1.49 (s, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 0.89 - 0.82 (m, 2H).

Número de compuesto	RMN
I-235	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.81 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.70 - 7.54 (m, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 19.2, 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.40 (s, 1H), 4.29 - 4.14 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 1.57 - 1.56 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.30 (s, 2H), 0.89 (s, 2H), 0.59 (s, 9H).
I-236	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.14 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 9.6, 0.9 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, *J* = 17.7, 7.6 Hz, 2H), 6.65 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.47 (dd, *J* = 16.1, 1.7 Hz, 1H), 4.32 (dd, *J* = 16.2, 1.7 Hz, 1H), 4.22 - 4.14 (m, 1H), 3.96 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.83 - 1.76 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.49 (s, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 2H), 0.87 - 0.81 (m, 2H), 0.65 (s, 9H).
I-238	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.81 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.74 - 7.64 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.67 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.41 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.32 - 2.26 (m, 2H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.80 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H), 0.66 (s, 9H).
I-239	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.06 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.25 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.77 (dd, *J* = 15.0, 8.7 Hz, 1H), 1.67 - 1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.67 (s, 9H).
I-240	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.93 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.93 - 7.77 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.55 - 5.50 (m, 1H), 5.47 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.41 - 4.29 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.54 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.46 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 2H).
I-241	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.27 - 8.99 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.65 (m, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.45 (m, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.73 (d, *J* = 69.5 Hz, 2H), 3.44 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.56 - 1.50 (m, 5H), 1.43 - 1.28 (m, 2H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.99 (s, 3H).
I-242	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.95 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.71 - 7.69 (m, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.38 (dd, *J* = 16.4, 1.8 Hz, 1H), 4.76 (dd, *J* = 16.4, 1.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.16 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.63 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.50 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.40 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
I-243	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.71 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (dd, *J* = 16.4, 1.9 Hz, 1H), 4.46 (dd, *J* = 16.5, 1.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.57 (dd, *J* = 15.3, 10.0 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.57 (s, 3H), 0.42 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.08 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H).
I-244	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.08 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 - 7.74 (m, 1H), 7.73 - 7.65 (m, 2H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 5.33 (dd, *J* = 16.5, 1.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.09 - 2.02 (m, 1H), 1.83 (dd, *J* = 15.0, 2.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H), 1.40 (s, 9H).
I-245	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.3, 4.4 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.31 (m, 2H), 4.29 - 4.17 (m, 1H), 2.43 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.22 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 4H), 1.73 (s, 3H), 1.62 - 1.58 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.83 (s, 9H), 0.60 (s, 9H).
I-246	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 2.28 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 4H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.42 (s, 10H), 0.66 (s, 9H), 0.65 (s, 9H).
I-247	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.16 - 4.03 (m, 1H), 2.43 (s, 1H), 2.25 - 2.10 (m, 2H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.90 (s, 3H), 1.81 - 1.76 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.55 - 1.48 (m, 7H), 1.43 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H).
I-248	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.20 - 4.11 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 6H), 1.77 - 1.71 (m, 4H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.51 - 1.44 (m, 6H), 1.43 (s, 9H), 0.66 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H).

Número de compuesto	RMN
I-249	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.77 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 5.49 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.52 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.44 - 4.30 (m, 2H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 1.86 (s, 3H), 1.85 - 1.78 (m, 1H), 1.77 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.23 (t, *J* = 5.6 Hz, 6H), 0.61 (s, 9H).
I-250	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.77 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.18 (td, *J* = 9.9, 3.6 Hz, 1H), 4.14 - 4.05 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.86 (dd, *J* = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 1.60 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.70 (s, 9H).
I-251	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.03 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.05 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.84 - 5.73 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.63 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 2H), 2.43 (s, 1H), 2.13 (s, 6H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.82 (dd, *J* = 15.7, 2.3 Hz, 1H), 1.61 (s, 6H), 1.44 (s, 9H).
I-252	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.01 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.88 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (dt, *J* = 7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.78 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.73 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.18 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 16.7 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.81 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.55 (dd, *J* = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 9H), 0.56 (s, 3H), 0.42 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.28 (dt, *J* = 9.6, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H).
I-253	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.94 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.74 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.66 - 5.59 (m, 1H), 5.36 (dd, *J* = 16.5, 1.8 Hz, 1H), 4.75 (dd, *J* = 16.5, 1.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.18 (m, 2H), 3.82 - 3.73 (m, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.8, 2.4 Hz, 1H), 3.49 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.52 (s, 3H), 1.29 - 1.22 (m, 2H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.94 - 0.87 (m, 2H).
I-254	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.74 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.6, 3.9 Hz, 1H), 5.13 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.53 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.45 - 4.35 (m, 1H), 4.30 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.56 (dd, *J* = 15.3, 9.8 Hz, 1H), 0.50 (s, 3H), 0.39 (dt, *J* = 9.5, 5.1 Hz, 1H), 0.25 (dt, *J* = 9.7, 4.9 Hz, 1H), 0.15 (dt, *J* = 9.3, 4.8 Hz, 1H), 0.06 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H).

Número de compuesto	RMN
I-255	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.06 - 7.98 (m, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.60 (dd, *J* = 10.6, 3.8 Hz, 1H), 5.44 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 5.14 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.52 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 6H), 1.83 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.59 (dd, *J* = 15.3, 9.8 Hz, 1H), 0.52 (s, 3H), 0.40 (dt, *J* = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 0.26 (dt, *J* = 9.5, 4.9 Hz, 1H), 0.16 (dt, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H), 0.07 (dt, *J* = 9.6, 4.8 Hz, 1H).
I-257	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.08 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 5H), 1.74 (s, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.54 (s, 3H), 1.43 - 1.37 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H), 0.82 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 0.60 (s, 9H).
I-263	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.75 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.82 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.90 (m, 1H), 1.83 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 1.50 (dd, *J* = 15.1, 10.1 Hz, 1H), 1.19 - 1.13 (m, 2H), 0.92 - 0.79 (m, 2H), 0.56 (s, 3H), 0.48 - 0.40 (m, 1H), 0.31 - 0.24 (m, 1H), 0.18 - 0.13 (m, 1H), 0.13 - 0.06 (m, 1H).
II-4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 - 8.77 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.39 - 5.34 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 3H), 3.62 - 3.56 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 4H), 1.60 (s, 6H), 1.20 - 1.12 (m, 3H), 0.80 (s, 10H).
II-5	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.35 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.34 - 4.21 (m, 1H), 4.10 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.20 (td, *J* = 11.2, 3.6 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.35 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.00 (s, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.79 - 1.63 (m, 4H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.25 (m, 1H), 1.25 - 1.16 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 1H).
II-6	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 14.32 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.03 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.65 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 17.0 Hz, 1H), 5.14 (dd, *J* = 10.7, 4.2 Hz, 1H), 4.77 - 4.63 (m, 2H), 4.48 - 4.38 (m, 1H), 4.03 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 2.53 - 2.43 (m, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.10 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).

Número de compuesto	RMN
II-9	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 3H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.48 - 5.45 (m, 1H), 5.12 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.37 - 4.33 (m, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 1H), 3.60 - 3.56 (m, 2H), 3.49 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.35 - 3.28 (m, 1H), 2.46 (s, 1H), 2.27 - 2.19 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.03 - 1.94 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
II-10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 - 8.78 (m, 1H), 7.88 - 7.82 (m, 3H), 7.76 (s, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.38 - 5.30 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.57 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 2H), 4.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 1H), 3.60 - 3.53 (m, 2H), 3.50 - 3.34 (m, 2H), 2.76 - 2.66 (m, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 1H), 2.11 - 1.90 (m, 13H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
II-11	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 - 8.73 (m, 1H), 7.89 - 7.75 (m, 4H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.42 - 5.31 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.59 - 3.54 (m, 2H), 3.51 - 3.43 (m, 1H), 3.40 - 3.31 (m, 1H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 12H), 1.62 - 1.59 (m, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.05 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
II-12	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 3H), 7.76 - 7.71 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.46 - 5.40 (m, 1H), 5.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.25 (m, 6H), 3.59 (s, 2H), 3.51 - 3.44 (m, 1H), 2.09 (s, 7H), 1.25 - 1.21 (m, 6H), 1.12 (d, *J* = 5.7 Hz, 4H), 1.05 (d, *J* = 5.9 Hz, 4H).
II-13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.10 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 1H), 4.17 - 4.03 (m, 2H), 3.95 - 3.84 (m, 1H), 3.76 - 3.63 (m, 1H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 11.3, 3.3 Hz, 1H), 3.02 - 2.92 (m, 1H), 2.18 - 2.08 (m, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.91 - 1.80 (m, 2H), 1.76 - 1.65 (m, 2H), 1.55 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.30 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 1.26 - 1.18 (m, 1H), 1.16 - 1.03 (m, 1H).
II-14	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.96 - 7.81 (m, 2H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.36 (dd, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 5.06 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.40 - 4.28 (m, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 1H), 4.17 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 1H), 3.21 - 3.04 (m, 2H), 3.00 - 2.88 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.97 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.79 - 1.61 (m, 6H), 1.62 - 1.39 (m, 3H), 1.35 (dt, *J* = 12.8, 4.1 Hz, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.26 - 1.20 (m, 1H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).
II-15	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.64 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.17 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.90 - 2.77 (m, 1H), 2.69 - 2.52 (m, 4H), 1.99 (s, 6H), 1.63 (q, *J* = 7.9 Hz, 3H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.83 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
II-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.07 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.08 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 10.7, 3.9 Hz, 1H), 5.01 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.28 - 4.04 (m, 3H), 3.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 3.14 (d, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.24 - 2.15 (m, 4H), 2.14 - 2.05 (m, 6H), 1.96 - 1.86 (m, 1H), 1.84 - 1.74 (m, 1H), 1.69 (dd, *J* = 15.1, 8.5 Hz, 1H), 1.55 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 0.64 (s, 9H).
II-21	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.23 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 5.24 - 5.12 (m, 2H), 4.76 - 4.69 (m, 1H), 4.14 - 4.03 (m, 2H), 4.00 - 3.86 (m, 2H), 3.37 - 3.29 (m, 1H), 3.22 - 3.06 (m, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.66 - 1.53 (m, 7H), 0.83 (s, 9H).
II-23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 11.0, 4.0 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.53 - 4.34 (m, 2H), 4.10 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.03 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.78 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.44 - 3.32 (m, 1H), 3.20 (s, 4H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.85 - 1.68 (m, 5H), 1.63 - 1.49 (m, 3H), 1.48 - 1.38 (m, 1H), 1.20 (p, *J* = 10.4 Hz, 1H).
II-24	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.74 - 7.60 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.65 - 5.51 (m, 1H), 5.24 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.33 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.18 (t, *J* = 11.4 Hz, 2H), 3.78 - 3.63 (m, 2H), 3.57 (s, 1H), 3.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.18 - 2.09 (m, 3H), 1.96 - 1.68 (m, 4H), 1.61 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.56 - 1.47 (m, 2H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.29 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H).
II-25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.70 - 4.57 (m, 1H), 4.46 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 4.04 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.98 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 1H), 3.44 - 3.31 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.00 (td, *J* = 13.0, 3.2 Hz, 1H), 2.14 (s, 6H), 1.88 - 1.72 (m, 5H), 1.72 - 1.61 (m, 3H), 1.61 - 1.47 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H).
II-26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.1, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.31 - 4.18 (m, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.77 - 3.67 (m, 1H), 3.65 - 3.52 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.33 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.14 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.82 - 1.65 (m, 6H), 1.15 - 1.03 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
II-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 - 7.76 (m, 2H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 11.0, 4.1 Hz, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.54 - 4.42 (m, 1H), 4.42 - 4.30 (m, 1H), 4.20 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.66 - 3.60 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.56 - 3.50 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 2H), 2.10 (s, 6H), 2.01 - 1.90 (m, 2H), 1.90 - 1.69 (m, 5H), 1.41 - 1.28 (m, 1H).
II-28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 - 8.74 (m, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 7.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.19 (s, 1H), 5.37 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.61 - 4.51 (m, 1H), 4.16 - 3.97 (m, 4H), 3.13 (s, 3H), 2.33 - 2.16 (m, 5H), 2.01 (s, 6H), 1.93 - 1.81 (m, 2H), 1.44 - 1.28 (m, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.97 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 0.91 - 0.83 (m, 3H).
II-29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 1H), 7.66 - 7.62 (m, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 5.59 - 5.45 (m, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.19 (m, 3H), 4.06 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.95 - 3.86 (m, 1H), 3.81 - 3.69 (m, 2H), 3.57 - 3.46 (m, 1H), 3.38 - 3.29 (m, 1H), 3.18 (td, *J* = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (t, *J* = 12.7 Hz, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.25 (m, 2H), 1.21 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.85 - 0.70 (m, 2H).
II-30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 - 7.82 (m, 2H), 7.79 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.36 (d, *J* = 16.5 Hz, 1H), 4.32 - 4.16 (m, 2H), 4.09 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.77 - 3.66 (m, 1H), 3.33 (td, *J* = 11.6, 2.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.09 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.86 - 1.63 (m, 5H), 1.63 - 1.41 (m, 3H), 1.41 - 1.32 (m, 1H), 1.28 (td, *J* = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 1.21 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.83 - 0.66 (m, 2H).
II-31	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.75 (m, 2H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.47 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.57 - 4.40 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.4 Hz, 1H), 4.30 - 4.19 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 1H), 3.79 - 3.68 (m, 1H), 3.37 - 3.28 (m, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.18 (td, *J* = 11.3, 3.4 Hz, 1H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.87 - 1.69 (m, 3H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.43 - 1.34 (m, 1H), 1.28 (qd, *J* = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 0.85 - 0.70 (m, 2H).
II-32	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.28 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 - 8.27 (m, 2H), 8.11 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.75 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.22 (s, 1H), 5.48 (dd, *J* = 10.5, 3.3 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 4.52 - 4.39 (m, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.54 (dd, *J* = 15.5, 6.0 Hz, 1H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 2.02 (d, *J* = 5.6 Hz, 6H), 2.00 - 1.95 (m, 1H), 1.95 - 1.88 (m, 1H), 1.58 - 1.53 (m, 2H), 1.39 - 1.29 (m, 1H), 0.64 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
II-33	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.39 - 5.30 (m, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.79 - 4.68 (m, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.85 - 2.66 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.64 - 1.59 (m, 3H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 0.82 (s, 9H).
II-34	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.75 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.18 (s, 1H), 5.40 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 5.19 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.91 (q, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.12 - 3.96 (m, 3H), 2.51 (td, *J* = 11.9, 8.3 Hz, 2H), 2.31 - 2.24 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.63 - 1.59 (m, 2H), 1.16 (td, *J* = 12.5, 12.1, 5.4 Hz, 1H), 0.82 (s, 11H), 0.51 - 0.41 (m, 4H).
II-35	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.49 - 8.76 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.91 (dd, *J* = 7.8, 2.8 Hz, 3H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 5.16 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.43 (s, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.15 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.72 (m, 2H), 1.72 - 1.68 (m, 1H), 1.58 - 1.50 (m, 6H).
II-36	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.94 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.16 (s, 1H), 5.69 (dd, *J* = 11.2, 2.0 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 11.2, 9.4 Hz, 1H), 4.58 - 4.45 (m, 1H), 4.37 (d, *J* = 17.1 Hz, 1H), 2.90 - 2.83 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 2.31 (dd, *J* = 15.2, 5.5 Hz, 1H), 2.22 (dd, *J* = 15.2, 4.7 Hz, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.72 - 1.60 (m, 2H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 0.90 (s, 9H).
II-38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 - 8.73 (m, 1H), 8.11 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.99 (m, 2H), 6.22 - 6.16 (m, 1H), 5.52 - 5.33 (m, 1H), 5.07 (dd, *J* = 15.5, 7.5 Hz, 1H), 4.83 (td, *J* = 15.1, 8.2 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 2H), 3.66 - 3.53 (m, 1H), 3.39 - 3.20 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 2H), 2.02 (br. s., 6H), 1.96 - 1.82 (m, 4H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.53 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 0.69 - 0.52 (m, 9H), (falta un protón intercambiable).
III-4	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.56 (s, 1H), 8.16 - 7.98 (m, 3H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.45 - 5.24 (m, 2H), 5.21 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.07 - 4.95 (m, 1H), 4.21 - 4.12 (m, 1H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.01 (s, 6H), 1.73 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 1.60 - 1.54 (m, 3H), 1.50 - 1.38 (m, 2H), 0.98 - 0.86 (m, 2H), 0.61 (s, 9H).
III-6	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.15 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.0 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.52 (m, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.25 (s, 1H), 5.48 - 5.37 (m, 2H), 4.57 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.19 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.80 (dd, *J* = 15.2, 8.8 Hz, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, solapado con agua), 0.64 (s, 9H); un protón lábil perdido.

Número de compuesto	RMN
III-7	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 1H), 7.82 (br. s., 1H), 7.59 (br. s., 1H), 7.39 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H, overlapped with CHCl3), 7.23 - 7.11 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.21 (br. s., 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.9, 4.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.29 - 4.15 (m, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 1H), 3.58 (dt, *J* = 13.9, 7.1 Hz, 1H), 1.99 (br. s., 6H), 1.78 (dd, *J* = 14.9, 9.0 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.42 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 0.64 (s, 9H); un protón lábil perdido.
III-8	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.37 (br. s., 1H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.29 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.06 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.47 (t, *J* = 1.5 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 3.99 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.01 (s, 6H), 1.74 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 1.61 - 1.59 (m., 1H, solapado con agua), 0.64 (s, 9H).
III-9	^{1}H NMR (400 MHz, Methanol-d_4) δ 9.01 (dd, *J* = 6.8, 1.0 Hz, 1H), 8.78 - 8.64 (m, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.74 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.6, 6.7 Hz, 1H), 7.28 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.34 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 10.4, 4.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 16.1, 0.9 Hz, 1H), 4.90 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 11.8, 10.4 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.81 (s, 3H), 2.25 - 1.94 (m, 6H), 1.88 (dd, *J* = 15.5, 8.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.58 (m, 1H), 0.61 (s, 9H).
III-10	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.52 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, *J* = 6.9, 1.1 Hz, 1H), 8.13 - 8.08 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.22 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 5.05 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 4.59 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 2.00 (s, 7H), 1.60 - 1.51 (m, 1H), 0.59 (s, 9H).
III-11	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.98 (s, 1H), 8.70 - 8.65 (m, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.87 - 7.76 (m, 2H), 7.70 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 - 6.95 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 5.53 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.18 (dd, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.14 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.31 - 1.21 (m, 1H), 1.21 - 1.12 (m, 1H), 0.82 (s, 9H), 0.81 - 0.76 (m, 1H).
III-12	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.53 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.92 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.27 - 7.23 (m, 1H), 7.12 (dd, *J* = 7.9, 6.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.27 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.20 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 1H), 4.62 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.23 - 4.11 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.89 (dd, *J* = 15.6, 8.9 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 0.61 (s, 9H).

Número de compuesto	RMN
III-15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.77 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 6.71 - 6.63 (m, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.21 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 5.07 - 4.97 (m, 1H), 4.67 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.32 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.16 - 4.04 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 2H), 1.94 (s, 6H), 1.46 - 1.38 (m, 1H), 0.53 (s, 9H).
III-17	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.96 (dt, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.89 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41 (dt, *J* = 8.6, 1.1 Hz, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (ddd, *J* = 7.9, 6.5, 1.1 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.73 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.54 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 2H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.62 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 1.58 - 1.55 (m, 1H), 0.65 (s, 9H).
III-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.80 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.23 (s, 1H), 5.53 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 5.26 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.77 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 4.19 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.03 - 1.98 (m, 6H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.41 (dd, *J* = 15.2, 10.2 Hz, 1H), 1.35 (d, *J* = 4.0 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 4.1 Hz, 3H), 0.53 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.24 (m, 1H), 0.20 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
III-19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (s, 1H), 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.51 (dd, *J* = 10.6, 3.4 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.83 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.43 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.20 - 4.03 (m, 2H), 2.02 - 1.97 (m, 7H), 1.81 - 1.73 (m, 2H), 1.35 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 1.33 (d, *J* = 4.6 Hz, 3H), 0.96 - 0.87 (m, 4H), 0.23 - 0.16 (m, 2H), 0.16 - 0.10 (m, 2H).
III-22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 5.10 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 4.84 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 3H), 4.36 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.98 (m, 1H), 2.00 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.38 (d, *J* = 2.6 Hz, 3H), 1.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 3H), 1.19 - 1.07 (m, 1H), 0.92 (s, 3H), 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.22 - 0.10 (m, 4H).
III-23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (m, 2H), 8.14 - 8.09 (m, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 - 7.19 (solapado con $CDCl_3$,m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.68 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.24 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.79 - 4.71 (m, 1H), 4.60 - 4.50 (m, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 1H), 4.06 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 2.04 (br. s, 6H), 1.73 - 1.61 (solapado con agua, m, 5H), 1.47 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.44 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.68 (s, 9H). (1H perdido, H lábil).

Número de compuesto	RMN
III-24	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.15 - 8.07 (m, 1H), 7.93 - 7.80 (m, 1H), 7.73 - 7.62 (m, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 6.30 (s, 1H), 5.50 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.73 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.58 - 4.49 (m, 1H), 4.39 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.07 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.04 (br. s, 6H), 1.76 - 1.69 (solapado con agua, m, 4H), 1.65 - 1.59 (solapado con agua, m, 1H), 1.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.45 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H). (1H perdido, H lábil).
IV-2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.55 (dd, *J* = 10.5, 3.9 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.87 (d, *J* = 16.1 Hz, 1H), 4.44 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 4.39 - 4.30 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.72 - 3.62 (m, 2H), 3.55 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.00 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.69 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).
IV-3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.3, 4.5 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.55 (m, 2H), 4.46 - 4.36 (m, 1H), 3.74 - 3.67 (m, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.6, 3.1 Hz, 1H), 3.46 (hept, *J* = 5.9 Hz, 1H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.99 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.13 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.07 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.86 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).
IV-5	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.71 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.44 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.18 (td, *J* = 11.0, 4.3 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.99 (dd, *J* = 15.0, 9.6 Hz, 2H), 1.88 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.72 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 0.67 (s, 3H).
IV-6	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11 (dt, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.16 (ddd, *J* = 11.0, 7.4, 3.6 Hz, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.86 - 1.80 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 - 1.34 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.41 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H).
IV-7	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.65 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 - 7.82 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.38 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.34 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.24 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.04 (tt, *J* = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.03 - 1.98 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.76 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 3H), 1.61 - 1.56 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.08 (p, *J* = 9.3 Hz, 1H).

Número de compuesto	RMN
IV-8	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.68 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.4, 4.2 Hz, 1H), 5.33 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.07 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.99 - 1.90 (m, 2H), 1.71 - 1.64 (m, 2H), 1.55 - 1.48 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.41 - 1.36 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.48 - 0.38 (m, 1H).
IV-9	^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.67 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.12 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.40 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.30 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.38 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.13 (m, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.74 (ddd, *J* = 14.2, 10.7, 3.0 Hz, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 2H), 1.55 - 1.46 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.39 (t, *J* = 2.9 Hz, 1H), 1.24 - 1.08 (m, 2H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 0.97 - 0.84 (m, 2H), 0.37 (q, *J* = 11.9 Hz, 1H).
IV-18	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.1, 4.1 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.40 (tdd, *J* = 9.8, 4.4, 2.3 Hz, 1H), 4.27 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.18 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.81 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.99 (s, 6H), 1.81 (d, 1H), 1.48 (dd, *J* = 15.2, 9.9 Hz, 1H), 1.26 (dd, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 6H), 0.50 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 5.65 (dd, *J* = 11.0, 4.2 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.28 - 4.20 (m, 1H), 4.09 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 1.85 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.62 (d, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.03 - 0.93 (m, 2H), 0.89 - 0.84 (m, 2H), 0.81 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H), 0.80 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 0.65 (s, 9H).
IV-25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.28 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 5.70 - 5.59 (m, 2H), 4.61 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 4.25 - 4.18 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.83 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.22 - 2.14 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.57 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 1.06 (dd, *J* = 8.4, 2.5 Hz, 2H), 0.83 - 0.71 (m, 8H), 0.66 (s, 9H).
IV-27	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.42 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.28 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.28 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.58 (td, *J* = 11.7, 2.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 1H), 2.62 (s, 1H), 2.11 - 2.03 (m, 2H), 2.01 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.48 (dd, *J* = 15.1, 10.0 Hz, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.38 - 0.32 (m, 1H), 0.28 - 0.22 (m, 1H), 0.17 - 0.10 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
IV-33	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.05 - 8.00 (m, 1H), 7.91 - 7.86 (m, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.7, 5.0 Hz, 1H), 5.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.56 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 1H), 2.47 - 2.33 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.94 - 1.88 (m, 2H), 1.86 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.69 (m, 2H), 1.65 - 1.59 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 0.95 - 0.82 (m, 3H).
IV-34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.86 - 7.80 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 5.25 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 4.39 - 4.13 (m, 3H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 1H), 1.18 - 1.11 (m, 4H), 0.99 - 0.93 (m, 1H), 0.87 - 0.82 (m, 1H), 0.61 (s, 3H), 0.59 - 0.53 (m, 6H).
IV-37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.27 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.13 (m, 1H), 2.00 (s, 6H), 1.76 (dd, *J* = 15.3, 8.9 Hz, 1H), 1.62 (d, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.01 - 0.83 (m, 2H), 0.62 (s, 3H), 0.60 - 0.53 (m, 6H).
IV-38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.17 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.07 - 8.01 (m, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.85 (d, *J* = 17.7 Hz, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.86 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.83 - 1.77 (m, 1H), 1.62 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.67 (s, 9H).
IV-39	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.98 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65 (s, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.97 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.68 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.43 (s, 1H), 2.26 (ddd, *J* = 13.2, 8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.90 (dd, *J* = 14.8, 9.1 Hz, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.62 (s, 3H), 1.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 1.17 - 1.05 (m, 4H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.54 (s, 9H).
IV-41	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.09 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 5.45 (dd, *J* = 11.4, 4.3 Hz, 1H), 5.31 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 2H), 2.25 (ddd, *J* = 13.3, 8.5, 4.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.82 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 1.47 (dd, *J* = 15.2, 10.1 Hz, 1H), 1.23 - 1.15 (m, 2H), 1.02 - 0.93 (m, 2H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.33 (m, 1H), 0.29 - 0.21 (m, 1H), 0.17 - 0.11 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-43	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.85 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.25 (t, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.45 - 5.40 (m, 1H), 5.38 (d, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 2H), 4.43 - 4.34 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.7, 3.2 Hz, 1H), 3.46 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.71 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.12 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz,

Número de compuesto	RMN
	3H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 1.4 Hz, 6H).
IV-44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.59 (dd, *J* = 11.1, 4.4 Hz, 1H), 5.43 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.26 (d, *J* = 15.7 Hz, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 4H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.75 (m, 5H), 1.72 (s, 3H), 1.51 (s, 8H), 1.48 - 1.40 (m, 2H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 5.2 Hz, 6H), 0.47 (s, 3H), 0.44 - 0.36 (m, 1H), 0.31 - 0.25 (m, 1H), 0.18 - 0.12 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 1H).
IV-45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 5.43 (dd, *J* = 10.2, 3.3 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 14.7 Hz, 1H), 2.26 - 2.11 (m, 2H), 1.86 - 1.71 (m, 8H), 1.52 - 1.46 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 3.2 Hz, 6H), 0.42 (s, 3H), 0.40 - 0.32 (m, 1H), 0.27 - 0.21 (m, 1H), 0.16 - 0.09 (m, 1H), -0.01 - -0.05 (m, 1H).
IV-47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.22 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.13 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.68 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 - 7.24 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.53 (s, 1H), 5.77 (d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 5.68 (dd, *J* = 10.8, 4.1 Hz, 1H), 4.82 (d, *J* = 17.6 Hz, 1H), 4.30 - 4.21 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.91 (t, *J* = 11.2 Hz, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 5H), 1.70 (s, 3H), 1.58 (s, 1H), 1.49 (s, 9H), 0.83 - 0.77 (m, 6H), 0.66 (s, 9H).
IV-50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.67 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.48 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.30 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 2.48 - 2.36 (m, 1H), 2.33 - 2.20 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.06 - 1.78 (m, 7H), 1.77 - 1.67 (m, 2H), 1.67 - 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.28 - 1.16 (m, 1H), 0.94 - 0.81 (m, 1H).
IV-62	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 - 7.27 (m, 4H), 7.24 - 7.19 (m, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.64 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.43 - 5.35 (m, 2H), 5.01 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.78 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.10 (dt, *J* = 11.5, 4.3 Hz, 1H), 3.67 (dd, *J* = 6.4, 3.9 Hz, 1H), 2.11 (ddd, *J* = 13.6, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.14 (d, *J* = 6.4 Hz, 5H), 1.12 - 1.08 (m, 1H), 0.98 - 0.81 (m, 2H).
IV-65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.41 (dd, *J* = 11.3, 4.2 Hz, 1H), 5.29 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 1H), 4.29 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.17 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.89 (p, *J* = 8.1 Hz, 1H), 2.64 - 2.56 (m, 2H), 2.55 - 2.45 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 0.59 - 0.50 (m, 4H), 0.48 (s, 3H), 0.40 - 0.31 (m, 1H), 0.28 - 0.21 (m, 1H), 0.18 - 0.09 (m, 1H), 0.05 - 0.01 (m, 0H), 0.01 (s, 0H), 0.06 - -0.00 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
IV-66	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.05 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.09 - 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (s, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.32 - 4.23 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.40 - 2.11 (m, 4H), 1.77 (dd, *J* = 15.1, 8.8 Hz, 1H), 1.67 - 1.56 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.10 (s, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.67 (s, 9H).
IV-69	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.70 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 15.6, 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.67 - 5.59 (m, 1H), 5.49 (d, *J* = 15.3 Hz, 1H), 4.64 (d, *J* = 16.8 Hz, 2H), 4.45 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.33 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.10 - 2.04 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 - 1.77 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 1.06 - 0.99 (m, 2H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 1.9 Hz, 6H).
IV-72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.02 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.08 (dd, *J* = 10.2, 4.9 Hz, 1H), 5.36 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.45 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 4.24 - 4.18 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.29 - 2.16 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.73 (s, 3H), 1.54-1.48 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.81 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 0.49 (s, 3H), 0.42 - 0.34 (m, 1H), 0.28 - 0.20 (m, 1H), 0.17 - 0.08 (m, 1H), 0.06 - 0.00 (m, 1H).
IV-73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 10.5, 3.2 Hz, 1H), 5.41 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.15 - 4.08 (m, 1H), 4.05 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 2.47 (s, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.96 (dd, *J* = 15.5, 10.1 Hz, 1H), 1.87 - 1.82 (m, 1H), 1.62 - 1.56 (m, 8H), 1.24 (d, *J* = 13.5 Hz, 2H).
IV-74	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.55 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 5.47 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.71 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 2H), 3.53 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.61 - 1.57 (m, 2H), 1.24 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 1.13 (dd, *J* = 16.2, 6.1 Hz, 6H).
IV-75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.00 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.66 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.62 (dd, *J* = 11.2, 4.2 Hz, 1H), 5.40 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.40 (m, 1H), 4.28 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.05 (s, 6H), 1.86 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.64 - 1.58 (m, 2H), 1.45 (dd, *J* = 15.1, 10.2 Hz, 1H), 1.25 (q, *J* = 9.9 Hz, 2H), 0.53 (s, 3H), 0.42 - 0.36 (m, 1H), 0.32 - 0.25 (m, 1H), 0.20 - 0.14 (m, 1H), 0.08 - 0.02 (m, 1H).

Número de compuesto	RMN
IV-77	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.10 (dt, *J* = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.63 (dd, *J* = 11.2, 4.4 Hz, 1H), 5.42 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.50 - 4.41 (m, 1H), 4.27 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.13 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 1.91 - 1.84 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 - 1.75 (m, 1H), 1.73 (s, 3H), 1.59 (d, *J* = 109.2 Hz, 2H), 1.44 (dd, *J* = 14.3, 10.7 Hz, 1H), 1.24 (q, *J* = 10.2 Hz, 2H), 0.81 (dd, *J* = 6.6, 5.4 Hz, 6H), 0.48 (s, 3H), 0.43 - 0.37 (m, 1H), 0.31 - 0.25 (m, 1H), 0.18 - 0.13 (m, 1H), 0.06 - 0.01 (m, 1H).
IV-78	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.49 (s, 1H), 8.21 - 8.10 (m, 2H), 7.85 (dd, *J* = 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 5.84 - 5.77 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.54 - 4.43 (m, 2H), 2.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.86 - 1.73 (m, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.44 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.44 (s, 3H), 0.43 - 0.35 (m, 1H), 0.24 - 0.17 (m, 1H), 0.16 - 0.08 (m, 1H), 0.07 - 0.00 (m, 1H).
IV-80	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.54 (dd, *J* = 11.8, 4.3 Hz, 1H), 5.35 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.31 (m, 2H), 3.92 - 3.85 (m, 1H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.21 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.18 - 1.10 (m, 4H), 0.90 (s, 9H).
IV-83	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.44 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 5.39 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.28 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 14.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.51 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.92 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.40 - 1.32 (m, 1H).
IV-84	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 - 5.32 (m, 2H), 4.33 - 4.15 (m, 3H), 3.70 - 3.50 (m, 3H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.90 (m, 2H), 1.86 - 1.72 (m, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.45 - 1.30 (m, 3H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).
IV-86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.48 - 5.36 (m, 2H), 4.45 - 4.34 (m, 1H), 4.29 - 4.16 (m, 2H), 3.78 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 3.39 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 3.20 (t, *J* = 10.7 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.92 - 1.72 (m, 3H), 1.55 (s, 6H), 1.20 - 1.11 (m, 4H).
IV-95	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.67 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 19.5, 7.7 Hz, 2H), 6.86 (s, 1H), 5.61 (s, 1H), 5.47 (d, *J* = 14.4 Hz, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.32 - 4.22 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.08 - 4.00 (m, 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 1H), 2.98 - 2.86 (m, 1H), 2.25 - 2.12 (m, 2H), 2.02 - 1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 1.90 - 1.85 (m, 1H), 1.83 - 1.78

Número de compuesto	RMN
	(m, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 0.85 - 0.77 (m, 6H).
IV-99	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.94 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.54 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 5.45 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.36 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.69 - 3.59 (m, 2H), 3.53 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.78 (s, 6H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
IV-100	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.95 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.03 (dt, *J* = 8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.87 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 13.0, 7.5 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 5.56 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.48 - 4.37 (m, 2H), 4.14 (s, 3H), 3.71 - 3.60 (m, 2H), 3.52 (h, *J* = 6.1 Hz, 1H), 1.99 (d, *J* = 17.0 Hz, 6H), 1.77 (s, 6H), 1.72 (s, 3H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.12 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H).
IV-101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.97 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.07 (ddd, *J* = 7.9, 1.9, 1.1 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, *J* = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 5.59 - 5.47 (m, 2H), 4.73 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.46 - 4.36 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.65 (qd, *J* = 10.7, 4.3 Hz, 2H), 3.52 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.24 - 2.08 (m, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.77 (s, 7H), 1.70 (s, 3H), 1.15 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.80 (dd, *J* = 6.6, 3.1 Hz, 6H).
IV-103	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.99 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.64 (dd, *J* = 11.2, 4.0 Hz, 1H), 5.50 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H), 4.44 - 4.37 (m, 1H), 4.34 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 4.10 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.66 - 3.53 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.62 - 1.59 (m, 2H), 1.43 - 1.38 (m, 1H), 1.30 - 1.20 (m, 2H).

C. Datos de bioactividad

1. Procedimiento de ensayo HBE

(a) Ensayo de cámara de Ussing de corrientes de cortocircuito mediadas por CFTR

Los experimentos en cámara de Ussing se realizaron mediante el uso de células epiteliales bronquiales humanas (HBE) derivadas de sujetos con CF heterocigotos para F508del y una mutación CFTR de función mínima (F508del/MF-HBE) y se cultivaron como se describió previamente (Neuberger T, Burton B, Clark H, Van Goor F Methods Mol Biol 2011:741:39-54). Después de cuatro días, se eliminó el medio apical y las células se cultivaron en una interfaz aire-líquido durante >14 días antes de usar. Esto resultó en una monocapa de células columnares completamente diferenciadas que estaban ciliadas, características que son típicas del epitelio de las vías respiratorias bronquiales humanas.

Para aislar cortocircuito de la corriente mediado por CFTR (I_{SC}), F508del/MF-HBE crecido en insertos de cultivo celular Costar® Snapwell™ se montaron en una cámara de Ussing y el I_{SC} transepitelial se midió en condiciones de registro de abrazadera de voltaje ($V_{mantenimiento}$= 0 mV) a 37 °C. La solución basolateral contenía (en mM) NaCl 145, K_2HPO_4 0.83, KH_2PO_4 3.3, $MgCl_2$ 1.2, $CaCl_2$ 1.2, glucosa 10, HEPES 10 (pH ajustado a 7.4 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) NaGluconato 145, $MgCl_2$ 1.2, $CaCl_2$ 1.2, glucosa 10, HEPES 10 (pH ajustado a 7.4 con NaOH) y amilorida 30 μM para bloquear el canal de sodio epitelial. Se añadió forskolina (20 μM) a la superficie apical para activar CFTR, seguido de la adición apical de un cóctel de inhibidores de CFTR que consistió en BPO, GlyH-101 e inhibidor de CFTR 172 (cada uno a una concentración final en el ensayo de 20 μM) para aislar específicamente las corrientes de CFTR. El I_{SC} mediado por CFTR ($\mu A/cm^2$) para cada condición se determinó a partir de la respuesta máxima de forskolina a la corriente de estado estacionario después de la inhibición.

(b) Identificación de compuestos correctores

La actividad de los compuestos correctores de CFTR en el I_{SC} mediado por CFTR se determinó en los estudios de la cámara de Ussing como se describió anteriormente. Los cultivos celulares F508del/MF-HBE se incubaron con los compuestos correctores en un intervalo de concentraciones en combinación con (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol 33 nM y Tezacaftor 18 μM o se incubaron con los compuestos correctores a una concentración fija única de 1 μM en combinación con (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol 44 nM y Tezacaftor 18 μM durante de 18 a 24 horas a 37 ºC y en presencia de suero humano al 20 %. La concentración de compuestos correctores con 44 nM o 33 nM de (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatriciclo[12.3.1.12,5]nonadeca-1(18),2,4,14,16-pentaen-6-ol y Tezacaftor 18 μM durante las incubaciones de 18-24 horas se mantuvo constante a lo largo de la medición en cámara de Ussing del I_{SC} mediado por CFTR para asegurar que los compuestos estuvieran presentes durante todo el experimento. La eficacia y potencia de los supuestos correctores F508del se comparó con la del conocido corrector Vertex, (14*S*)-8-[3-(2-{Dispiro[2.0.2.1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ⁶-tia-3,9,11,18.23-pentaazatetraciclo[17.3.1.111,14.05,10]tetracosa-1(22),5,7,9,19(23),20-hexaeno-2,2,4-triona, en combinación con Tezacaftor 18 μM e Ivacaftor 1 μM.

(c) Intervalos de concentraciones para medir la potencia y la eficacia

Ensayo A: de 0.1 µM a 25 µM, 6 concentraciones

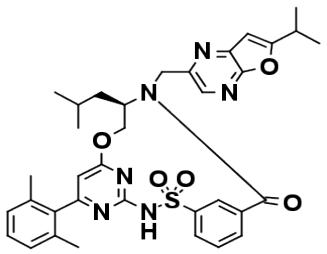
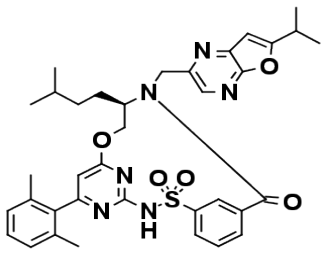
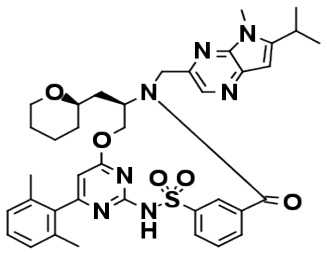
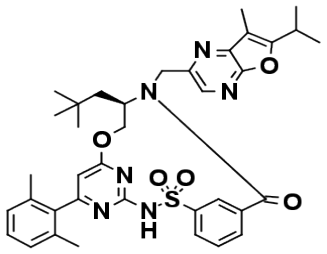
Ensayo B: de 0.00001 µM a 25 µM, 12 concentraciones

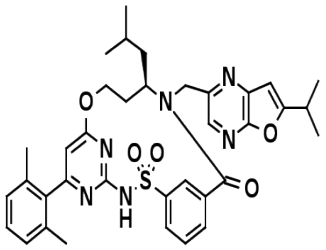
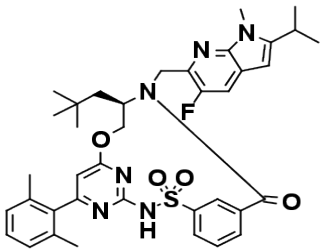
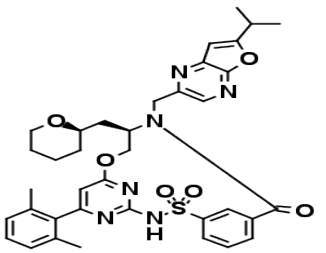
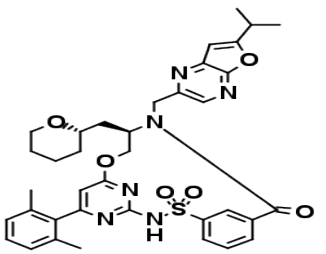
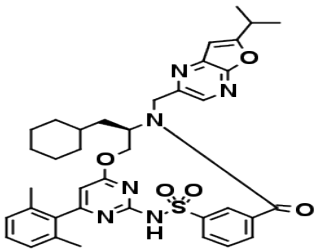
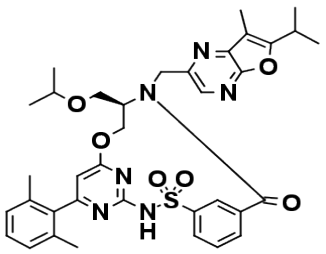
Ensayo C: de 0.026 µM a 25 µM, 6 concentraciones

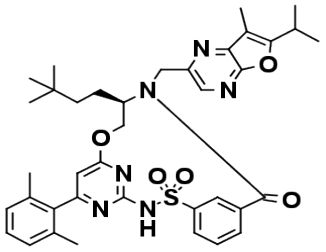
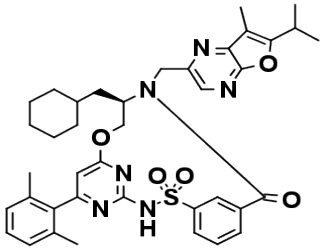
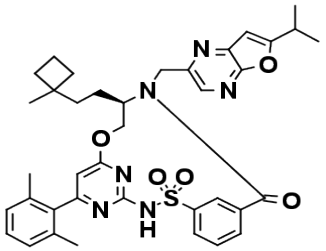
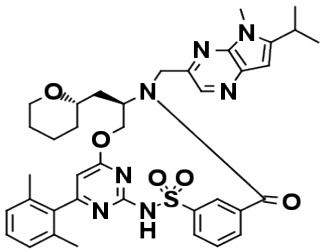
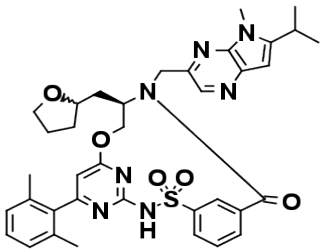
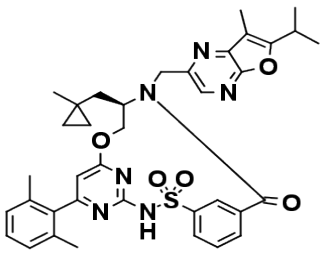
Ensayo D: Actividad a concentración única de 1 µM

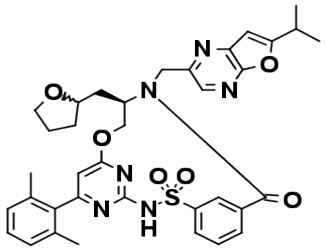
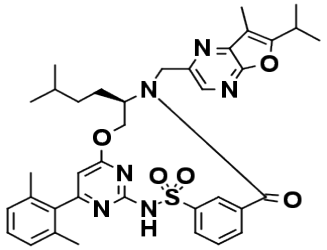
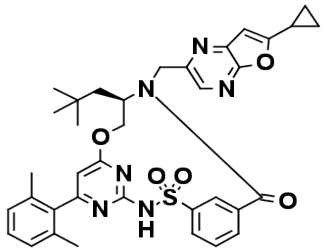
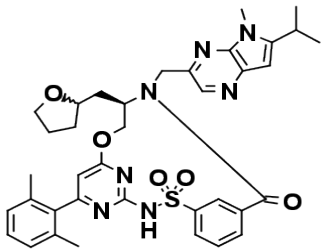
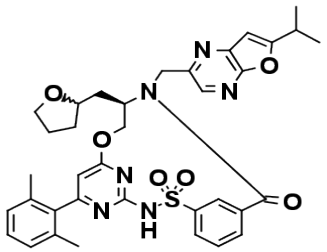
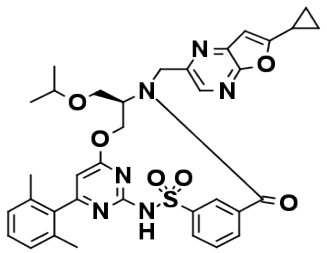
2. Datos de actividad biológica

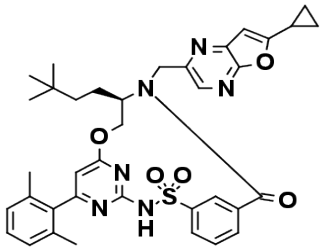
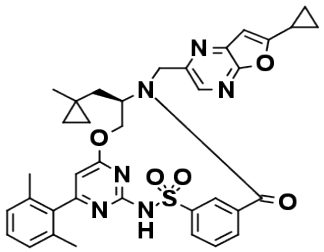
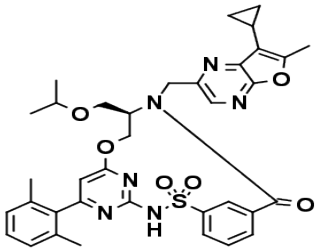
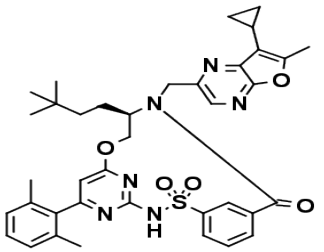
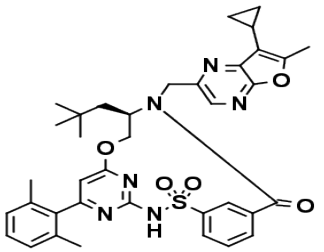
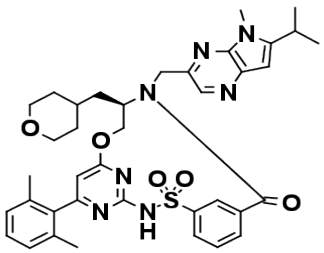
Las siguientes tablas representan la actividad de modulación de CFTR para compuestos representativos de la invención generados mediante el uso de uno o más de los ensayos descritos en la presente descripción. % de Actividad: +++ es >60 %; ++ es 30-60 %; + es detectable a <30 %; EC50: +++ es < 1 µM; ++ es 1 a < 3 µM; y + es 3 a < 30 µM.

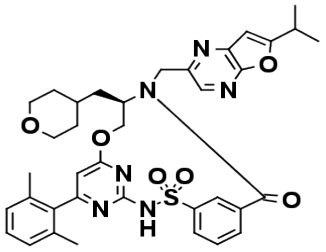
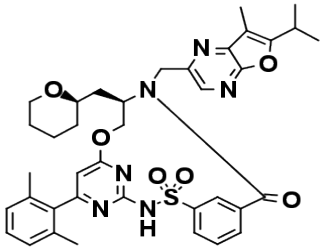
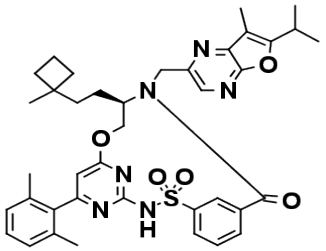
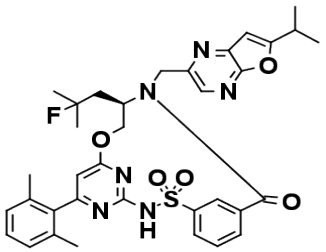
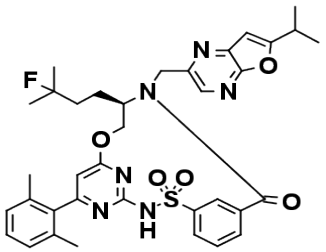
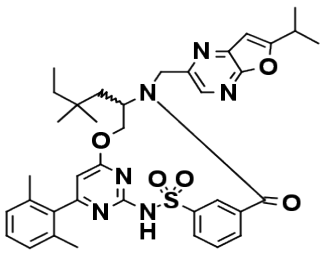
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 µM (%)
I-1		+++			
I-2		+++			
I-3		+++			
I-4		+++			

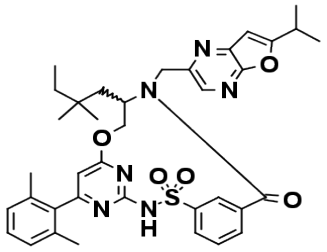
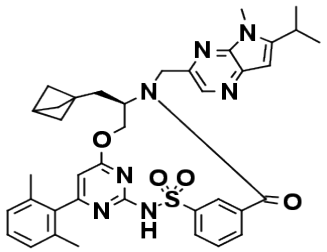
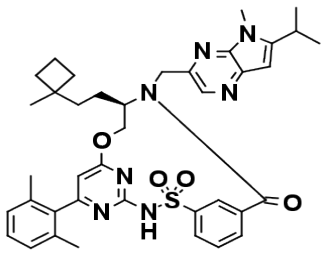
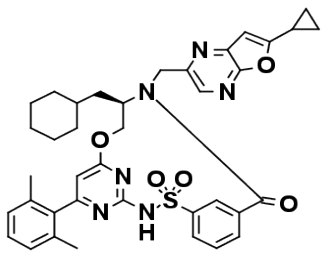
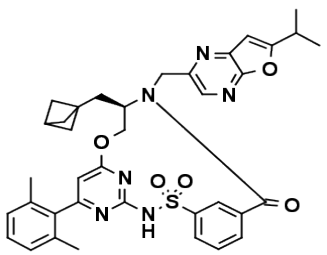
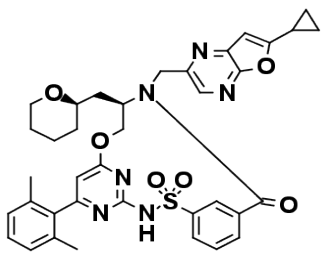
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-5					+++
I-6		+++			
I-7		+++			
I-8					+++
I-9		+++			
I-10		+++			

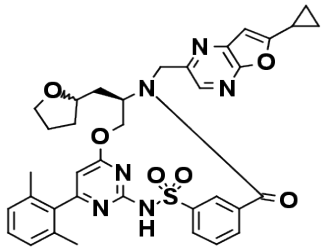
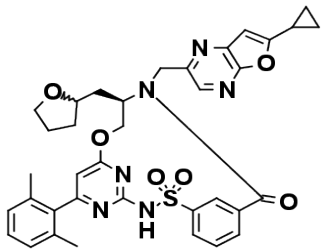
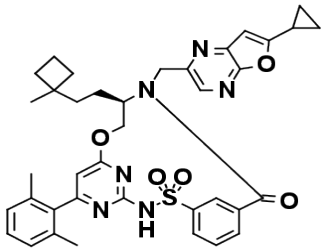
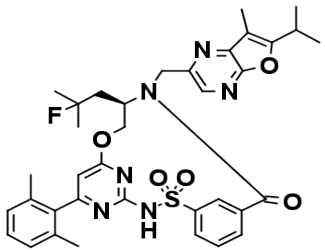
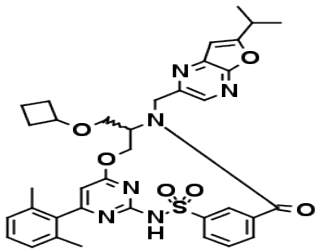
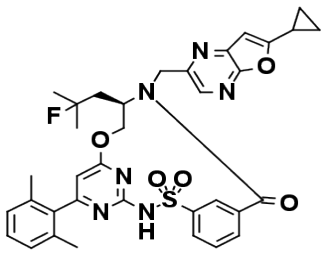
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-11		+++			
I-12		+++			
I-13		+++			
I-15					+++
I-16		+++			
I-17		+++			

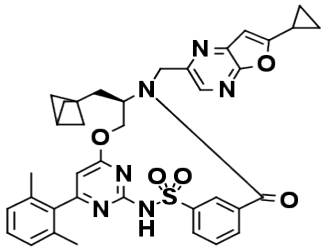
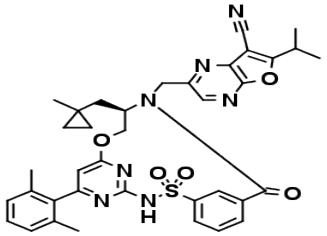
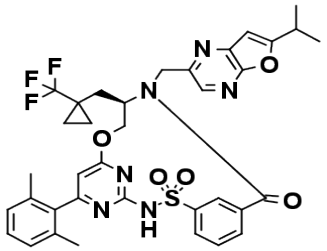
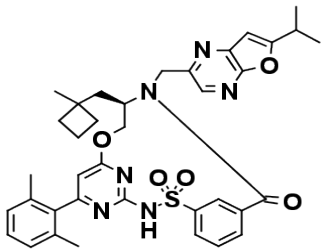
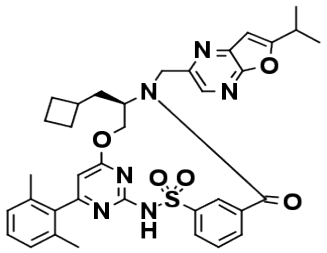
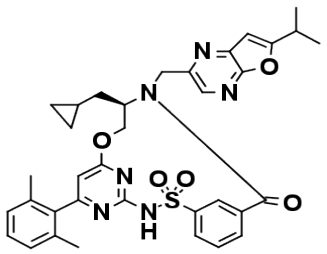
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-18		+++			
I-19		+++			
I-20		+++			
I-21		+++			
I-22					+++
I-23		+++	+++		

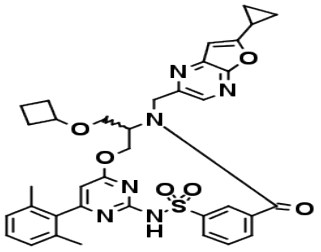
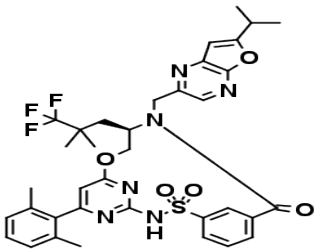
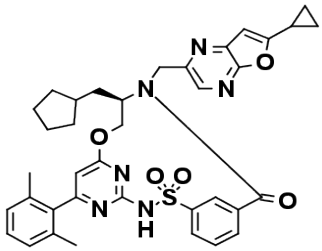
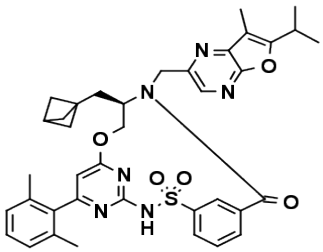
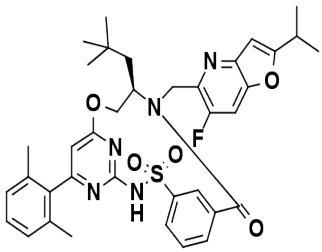
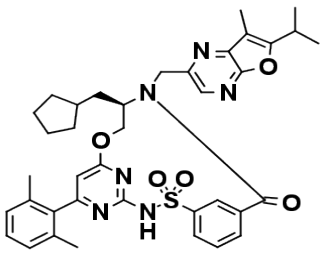
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-24		+++	+++		
I-25		+++			
I-26		+++			
I-27		+++			
I-28					+++
I-29					++

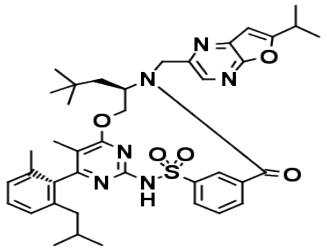
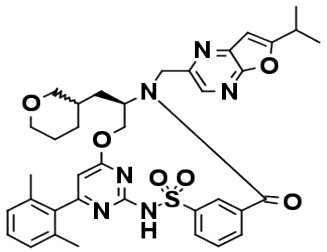
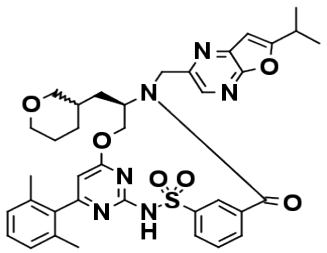
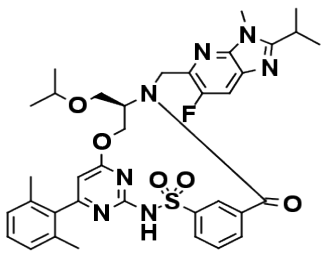
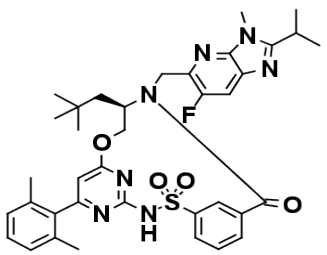
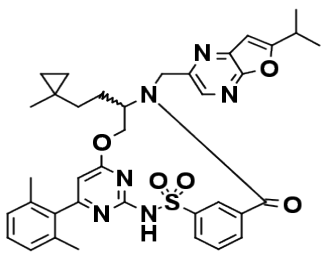
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-30		++			
I-32		+++			
I-34		+++			
I-35		+++			
I-36		+++			
I-38					+++

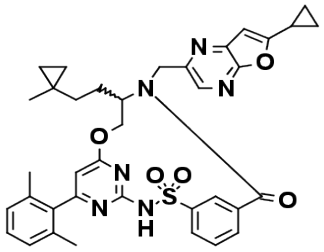
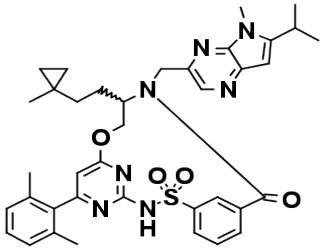
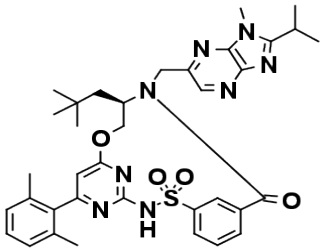
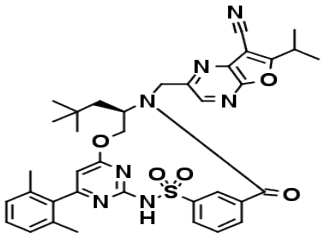
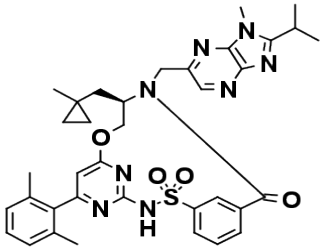
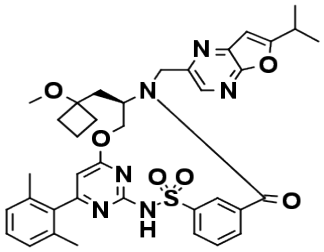
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-39					++
I-40		+++			
I-41		+++			
I-42		+++			
I-43		+++	+++		
I-44		+++			

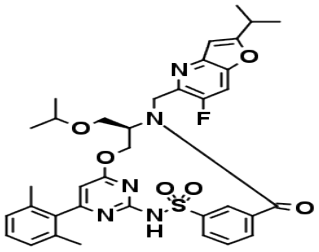
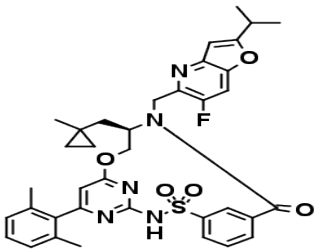
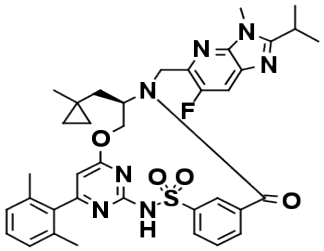
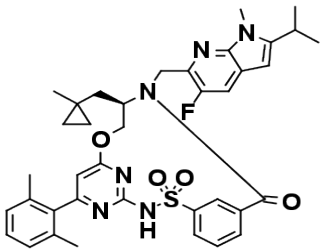
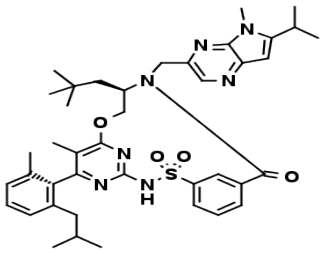
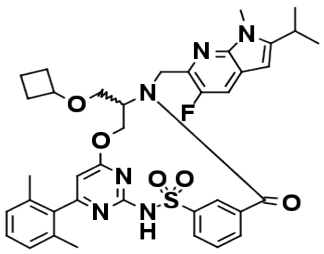
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-45					+++
I-46					+++
I-47		+++			
I-48					+++
I-49		+++			
I-51		+++			

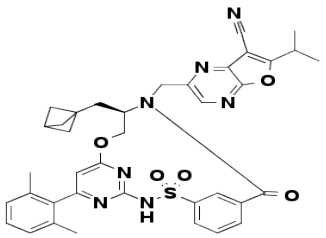
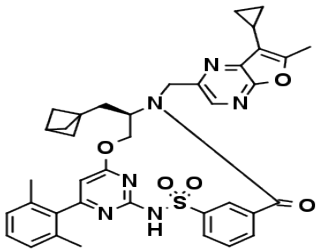
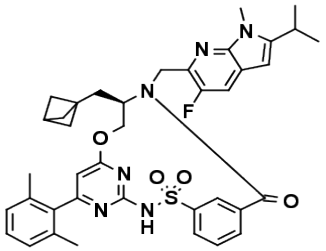
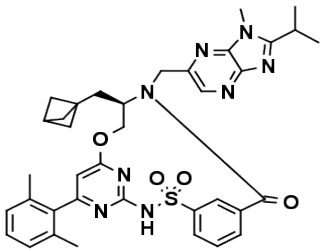
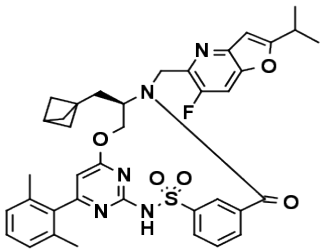
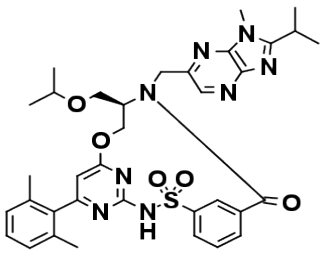
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-52		+++	+++		
I-53		+++			
I-54		+++			
I-55					+++
I-56		+++	+++		
I-57		+++	+++		

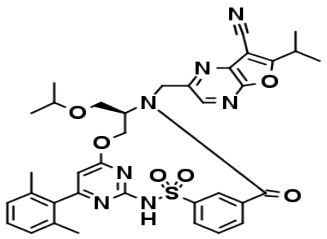
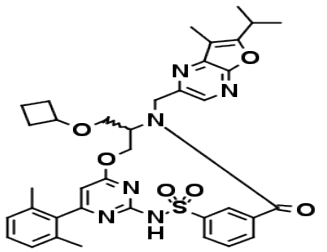
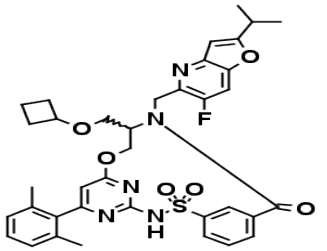
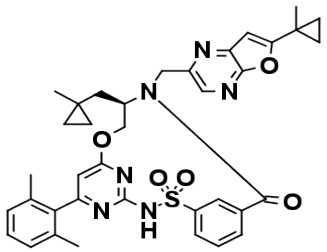
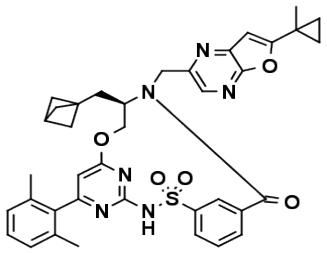
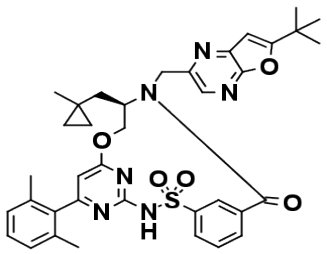
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-58		+++			
I-60					+++
I-61			+++		
I-62		+++			
I-63		+++			
I-64		+++			

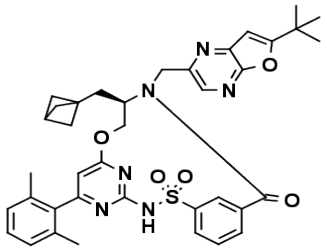
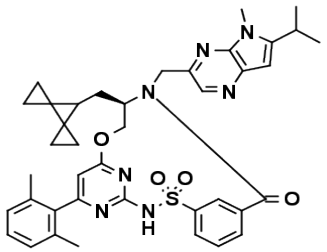
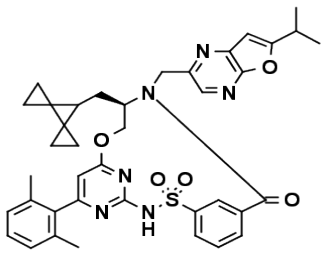
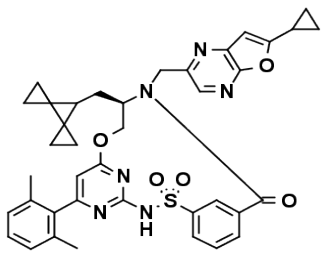
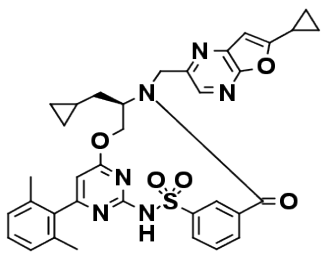
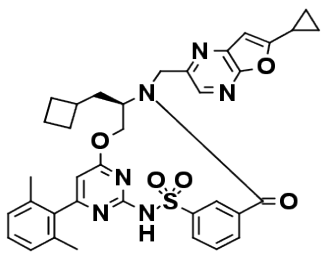
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-65		+++	+++		
I-66					+++
I-67		+++			
I-68					+++
I-69		+++			
I-70		+++	+++		

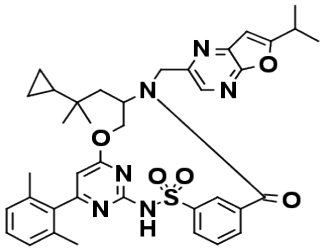
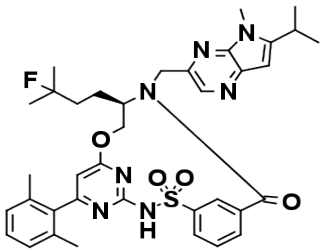
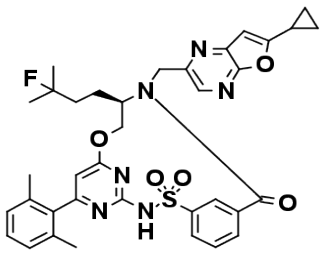
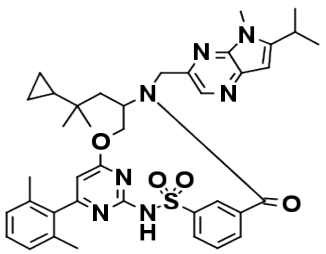
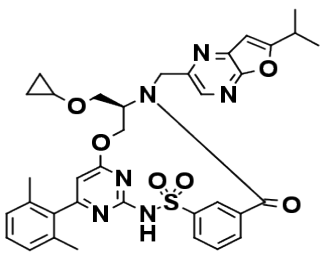
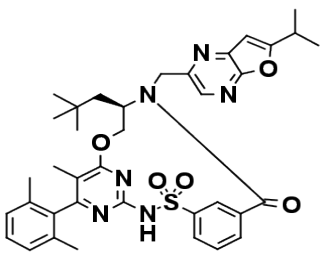
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-71		+++	+++		
I-72		+++			
I-73					+++
I-74					+++
I-75		+++			
I-76					+++

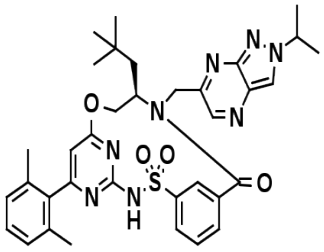
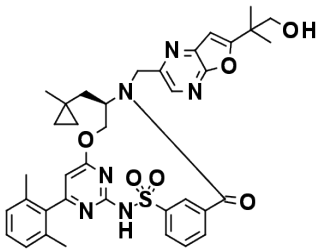
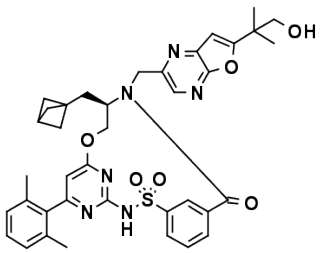
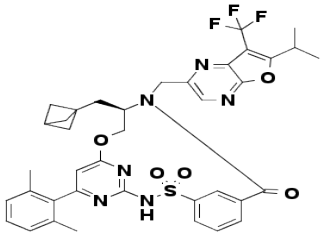
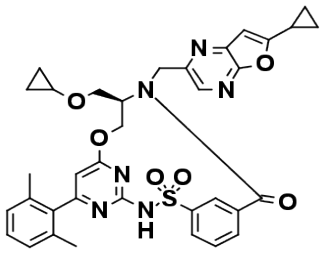
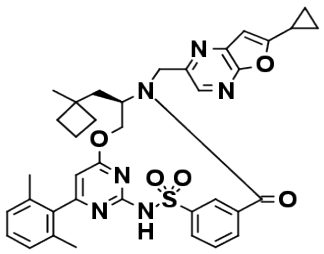
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-77					+++
I-78		+++			
I-79					+++
I-80		+++			
I-82		+++	+++		
I-84		+++			

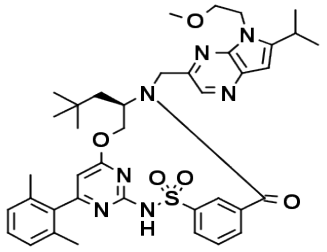
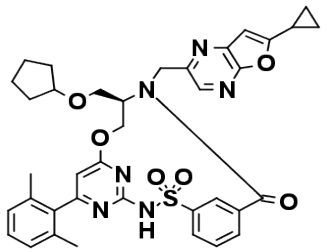
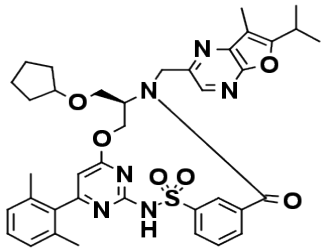
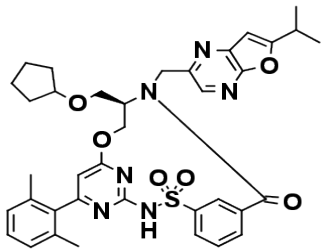
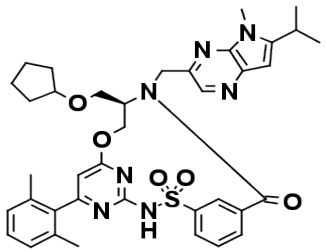
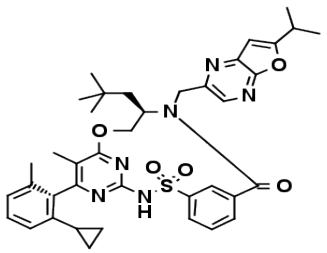
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-85		+++			
I-86				+++	+++
I-87		+++			
I-88		+++	+++		
I-89		+++	+++		
I-90		+++			

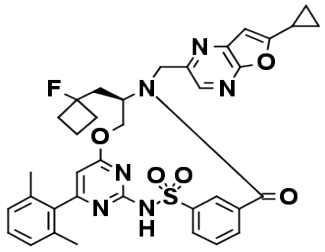
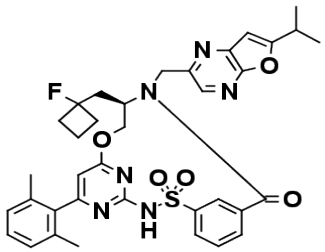
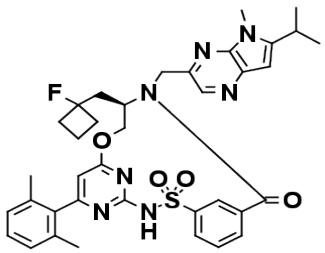
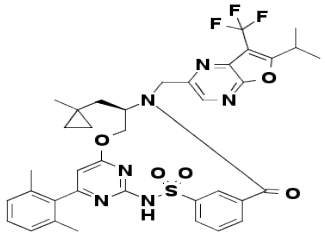
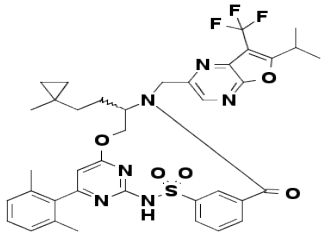
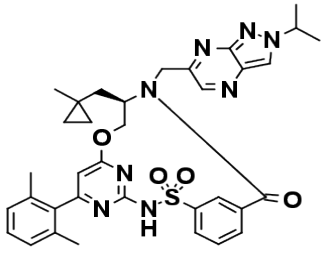
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-91		+++			
I-93		+++			
I-95		+++			
I-96		+++	+++		
I-97		+++	+++		
I-98		+++	+++		

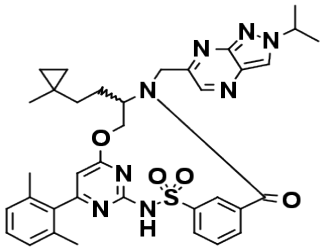
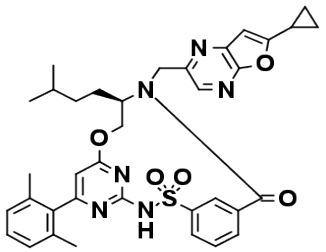
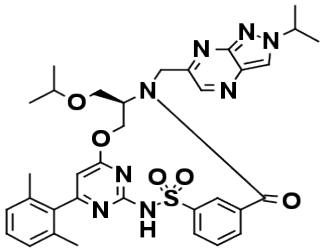
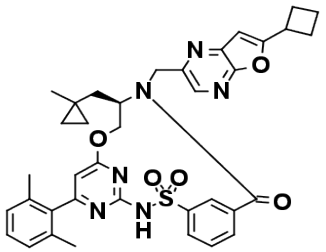
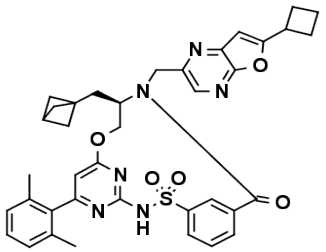
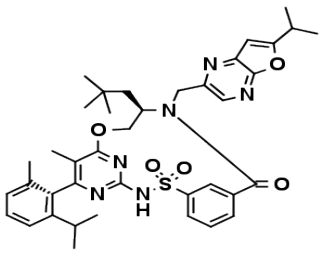
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-99		+++	+++		+++
I-100		+++			
I-101		+++			
I-102		+++			
I-103		+++	+++		
I-104		+++	+++		

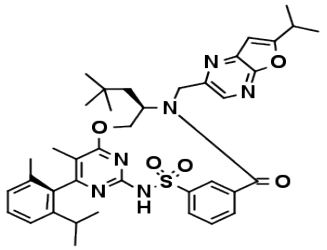
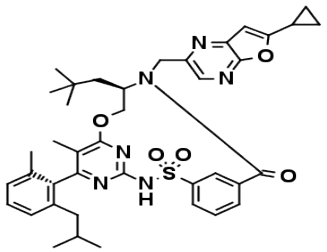
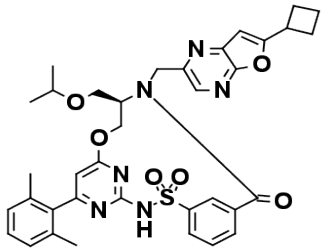
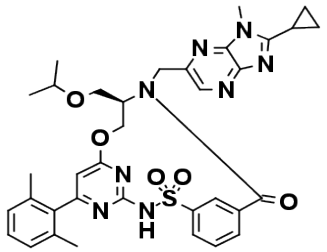
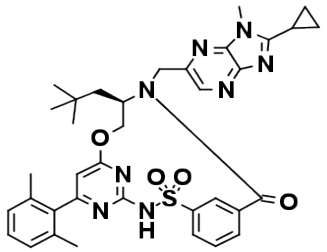
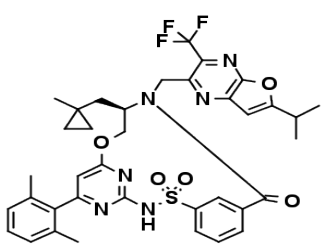
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-105					+++
I-106		+++			
I-107		+++			
I-108					+++
I-109					+++
I-110				+++	+++

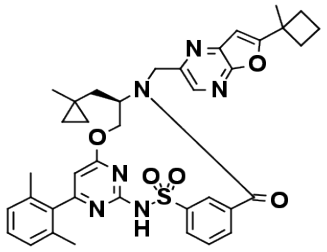
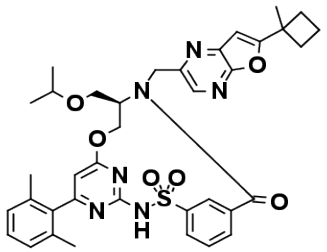
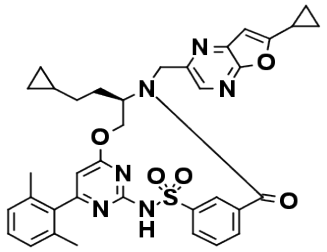
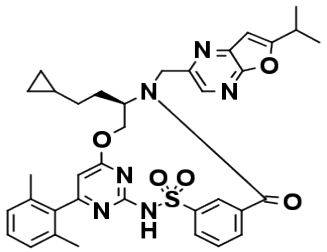
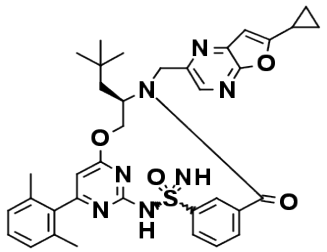
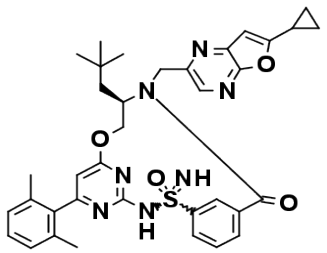
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-111					+++
I-112				+++	
I-113				+++	+++
I-114					+++
I-115					+++
I-116					+++

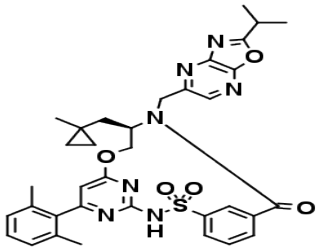
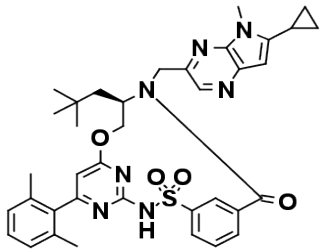
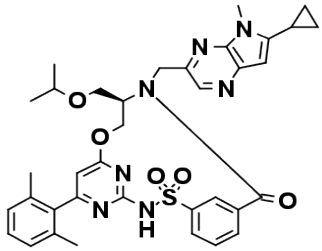
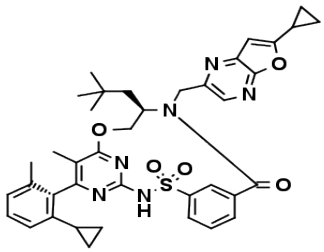
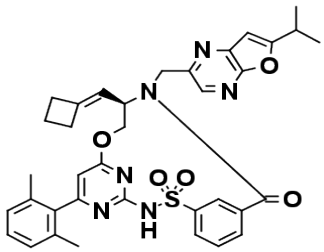
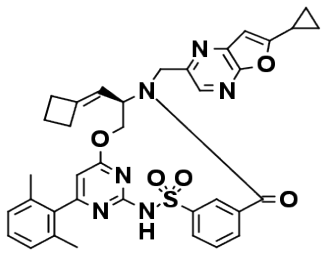
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-117					+++
I-118			+++		
I-119					+++
I-120					+++
I-121					+++
I-122					+++

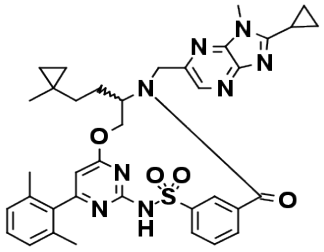
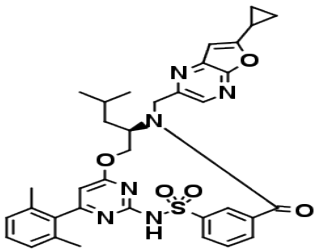
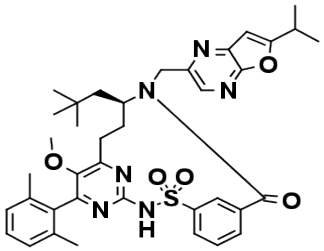
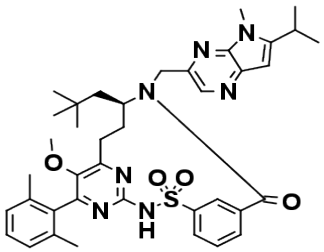
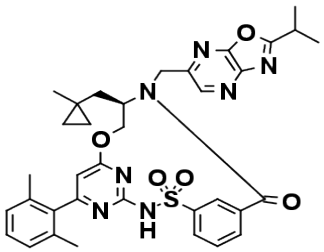
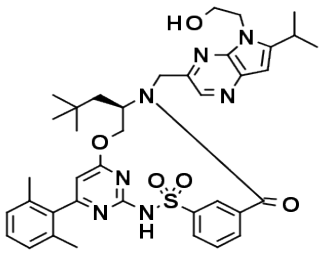
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-123			+++		
I-124					+++
I-125					+++
I-126					+++
I-127					+++
I-128			+++		

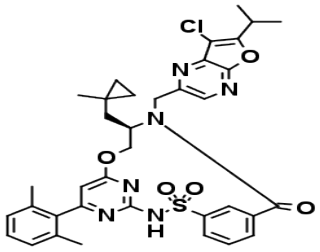
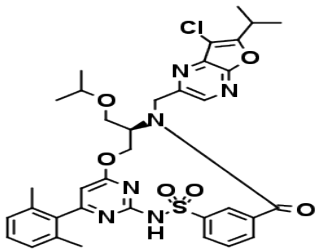
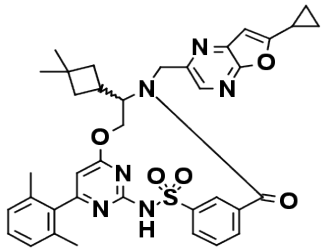
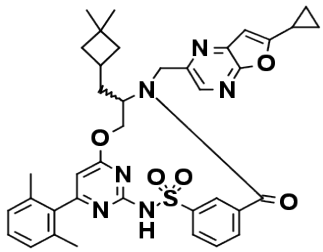
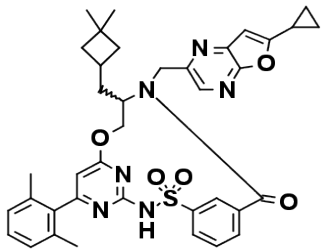
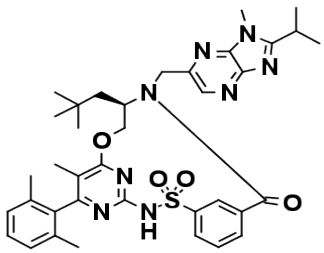
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-129					+++
I-130			+++		
I-132					+++
I-133				+++	
I-134			+++		
I-135					+++

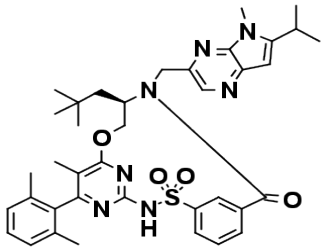
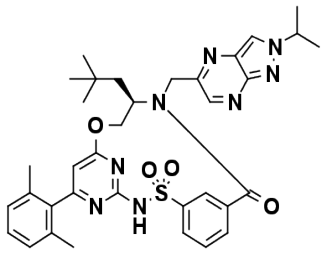
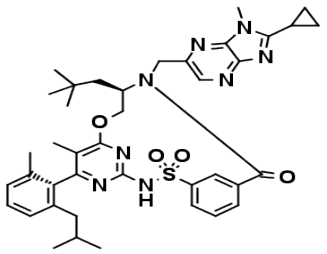
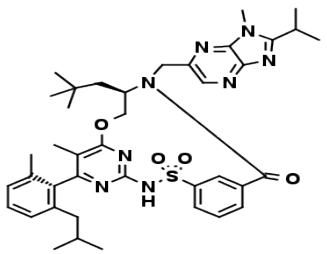
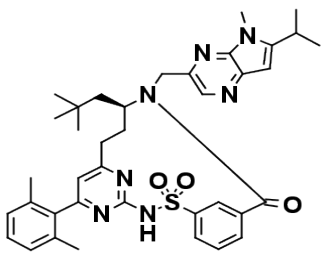
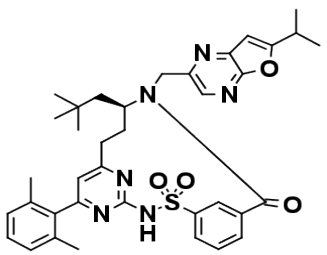
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-136					+++
I-137				+++	+++
I-138			+++		
I-139			+++		
I-141					+++
I-142					+++

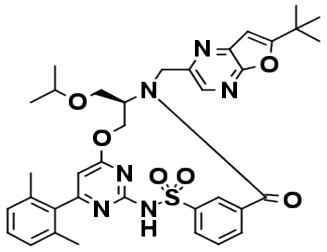
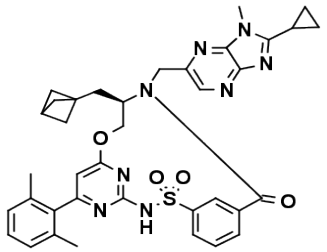
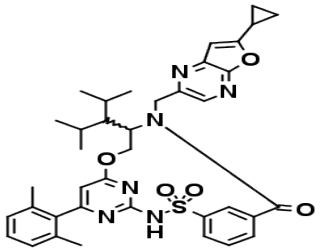
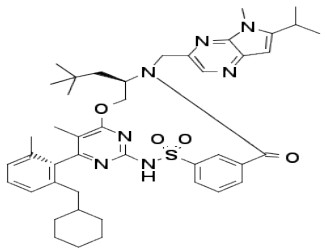
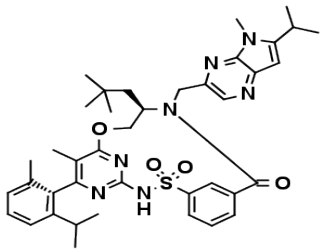
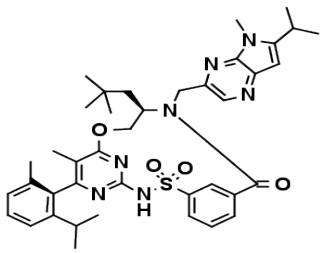
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-143				+++	
I-144					+++
I-145			+++		
I-146					+++
I-147					+++
I-148					+++

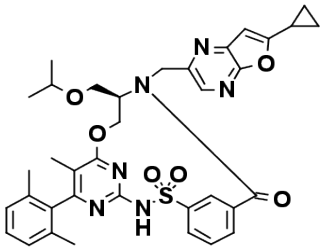
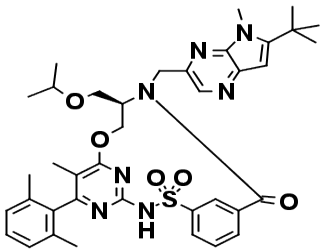
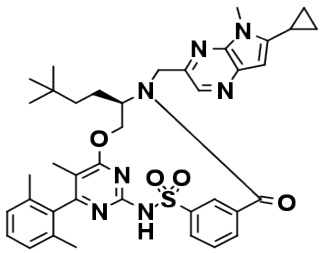
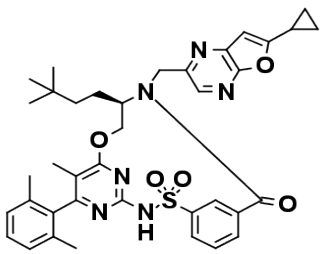
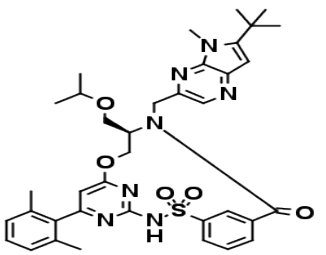
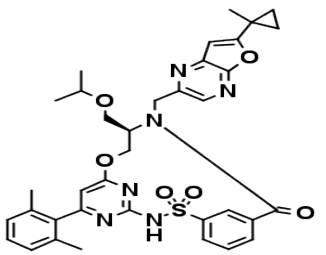
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-149					+++
I-150					+++
I-151			+++		
I-152				+++	+++
I-153					+++
I-154					+++

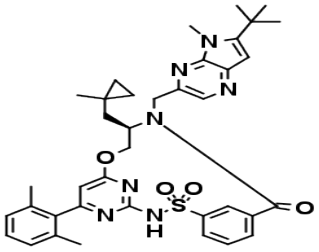
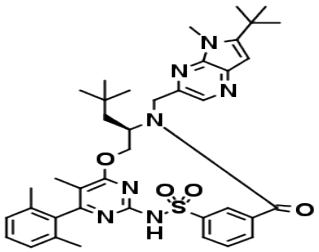
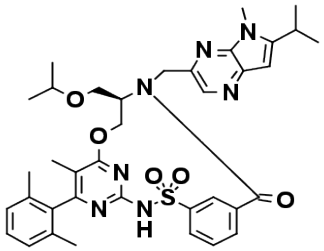
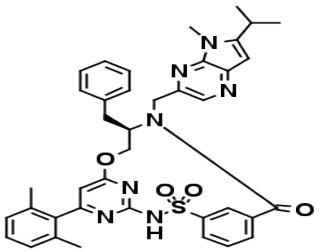
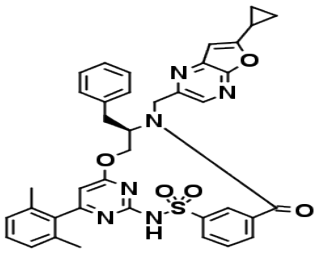
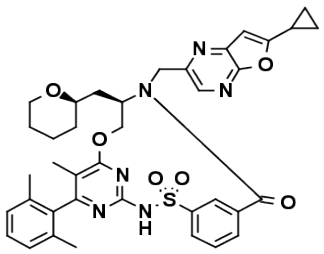
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-155					+++
I-156					+++
I-157					+++
I-158					+++	+++
I-159					+++
I-160					+++

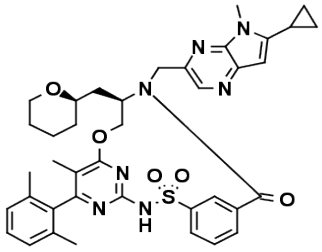
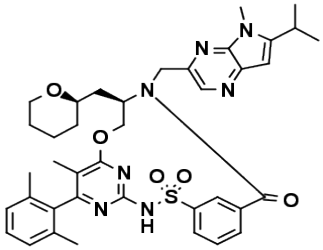
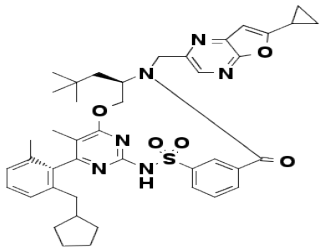
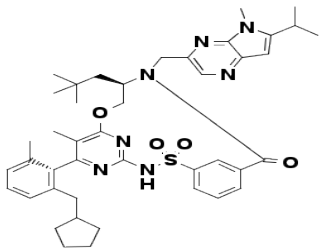
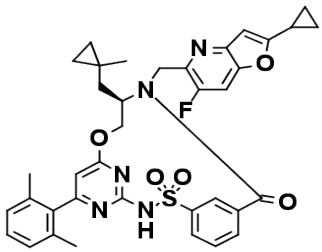
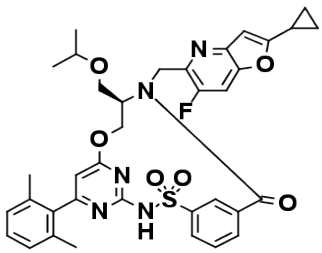
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-161					+++
I-162					+++
I-163					+++
I-165					+++
I-166					++
I-167			+++		

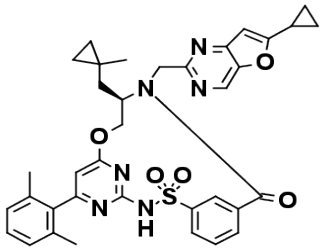
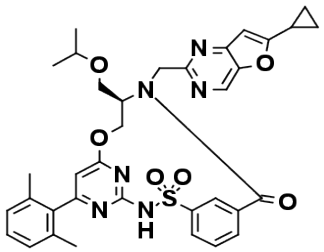
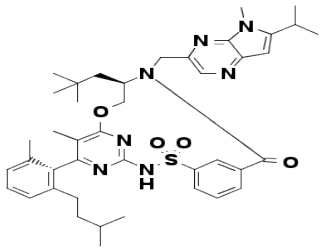
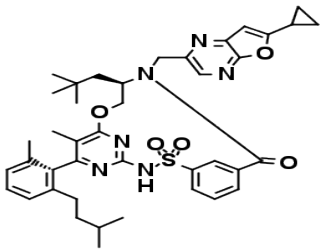
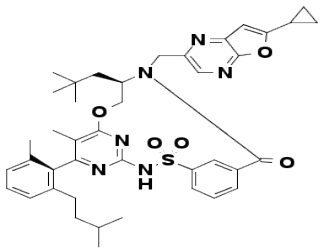
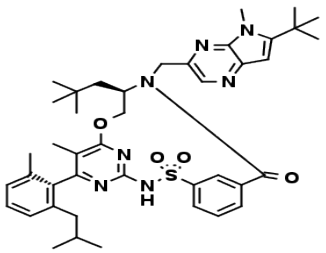
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-168				+++	+++
I-169					+++
I-170				+++	+++
I-171				+++	+++
I-172					+++
I-173					+++

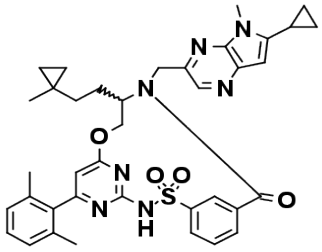
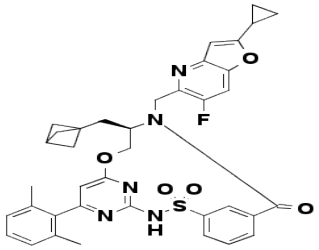
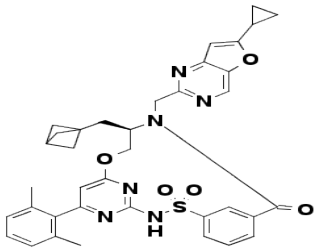
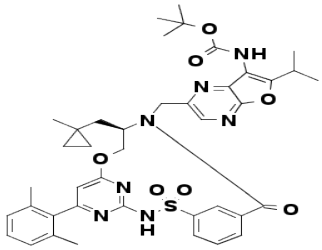
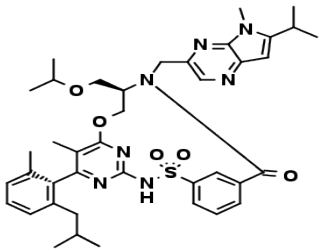
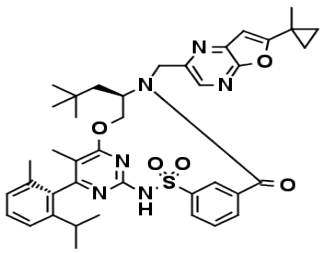
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-174				+++	
I-175					+++
I-177				+++	+++
I-178				+++	
I-179				+++	
I-180					+++

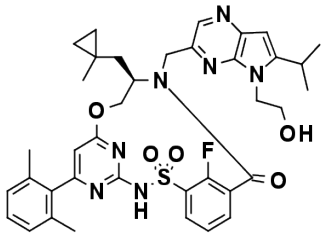
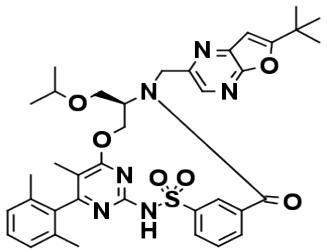
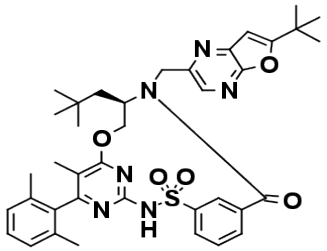
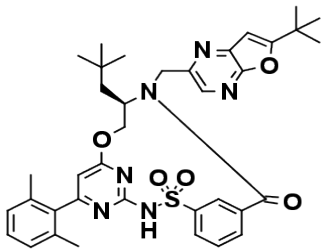
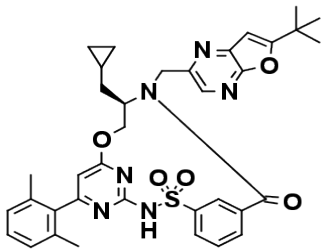
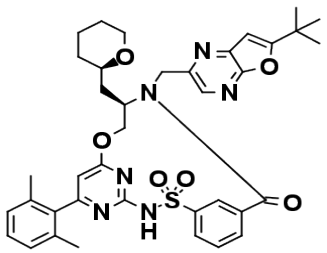
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-181					+++
I-182			+++	+++	+++
I-183					+++
I-184					+++
I-185				+++	+++
I-186					+++

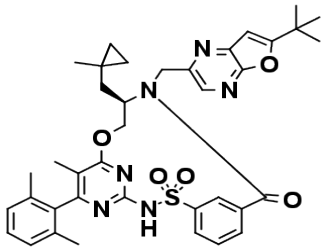
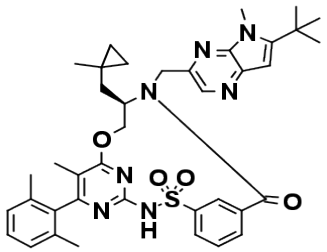
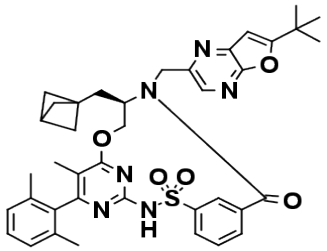
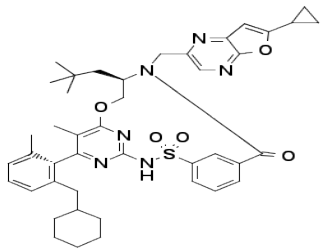
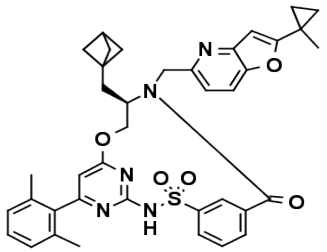
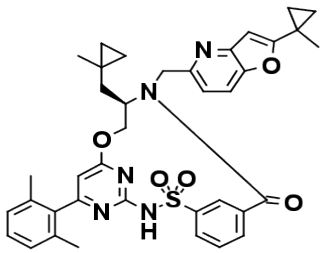
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-187				+++	+++
I-188			+++	+++	+++
I-189					+++
I-190					+++
I-191					+++
I-192					+++

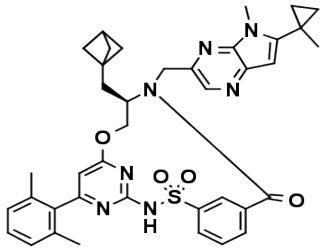
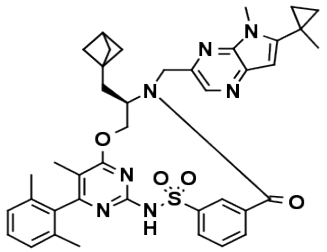
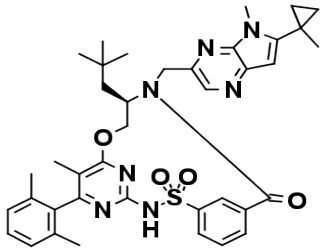
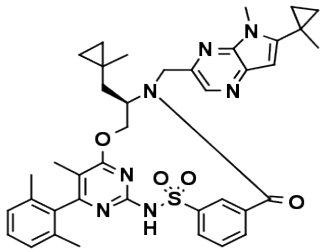
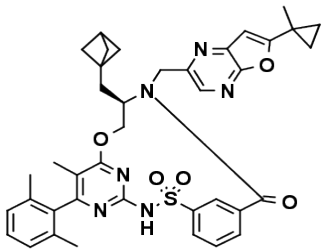
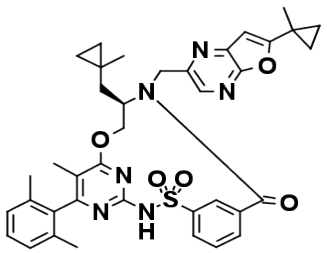
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-193				+++	+++
I-194				+++	+++
I-195				+++	+++
I-196				+++	
I-197				+++	
I-198				+++	

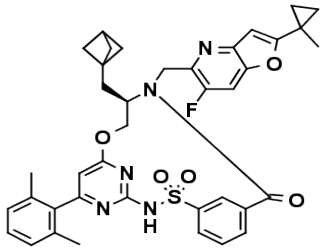
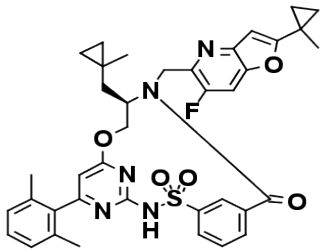
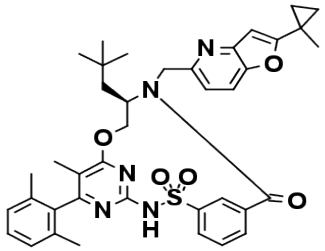
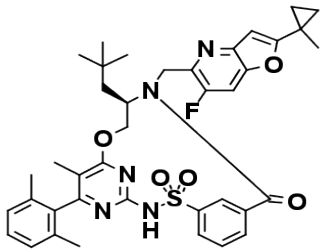
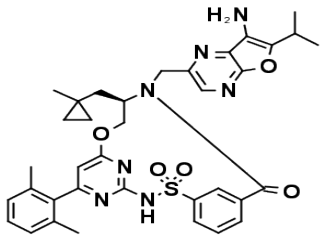
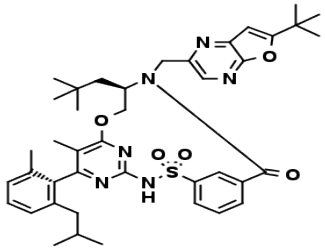
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-199				+++	
I-200					+++
I-202				+++	
I-204				+++	+++
I-205					+++
I-206			+++	+++	

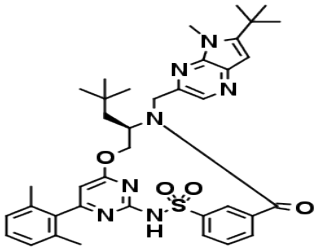
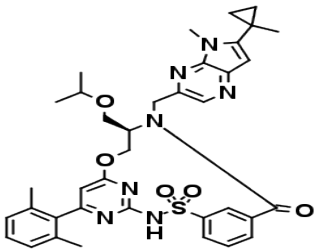
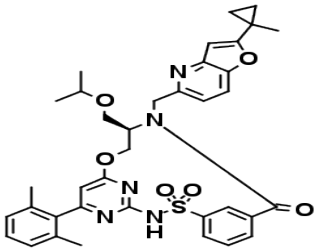
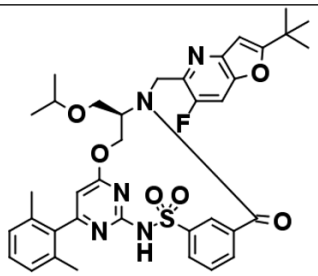
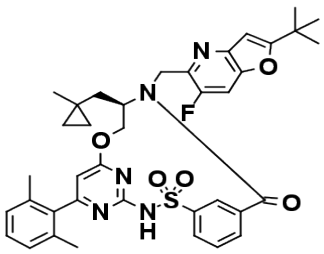
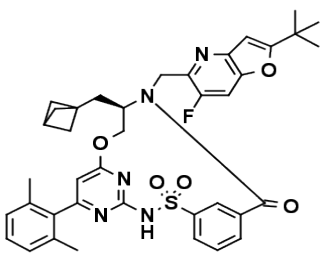
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-207				+++	+++
I-208				+++	
I-209				+++	
I-210					+++
I-211				+++	+++
I-213				+++	+++

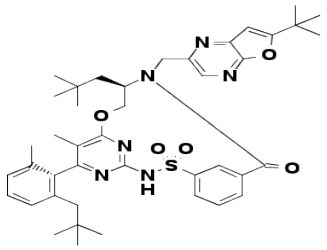
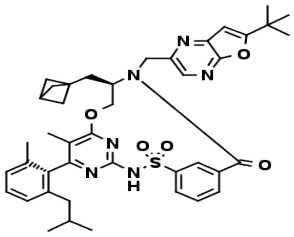
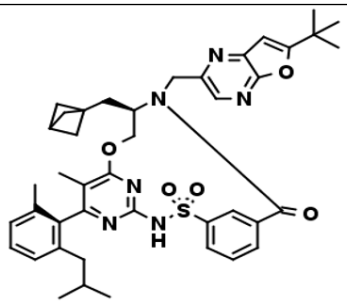
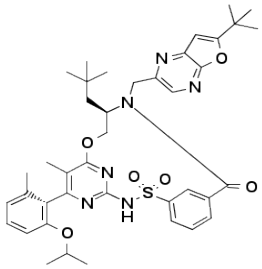
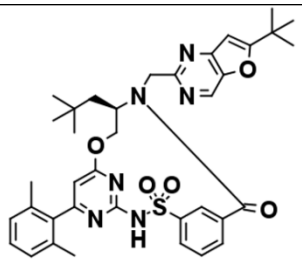
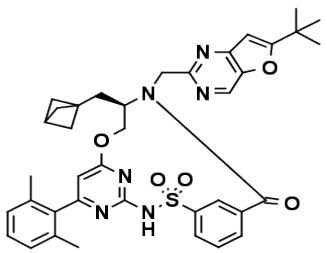
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-215					+++
I-216					+++
I-217					+++
I-218					+++
I-219					+++
I-220					+++

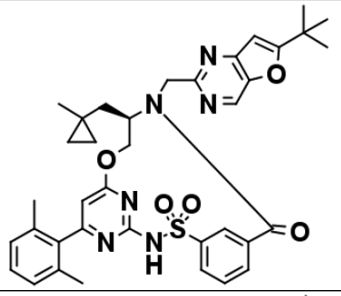
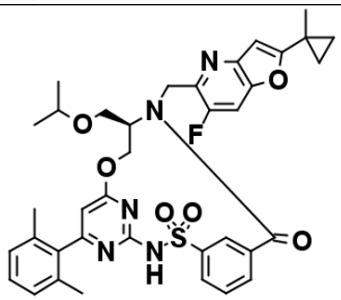
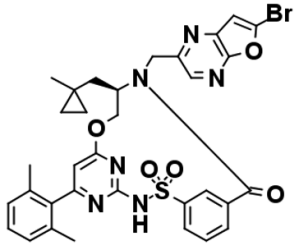
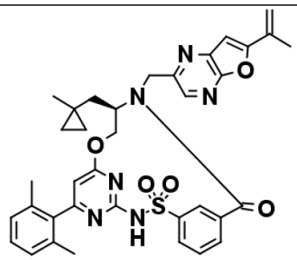
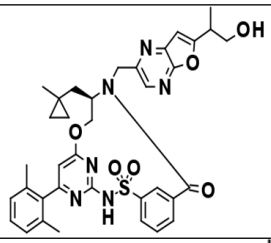
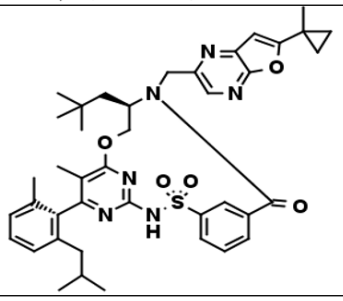
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-221					+++
I-222				+++	+++
I-223					+++
I-224					+++
I-225					+++
I-226					+++

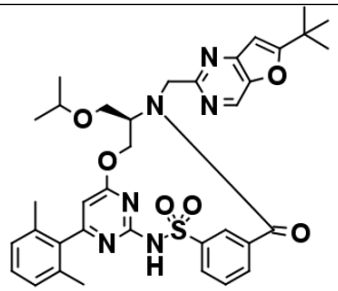
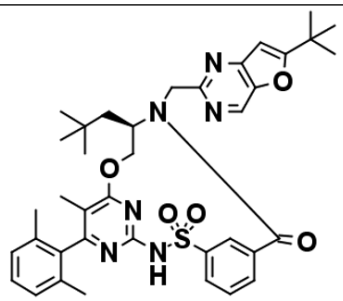
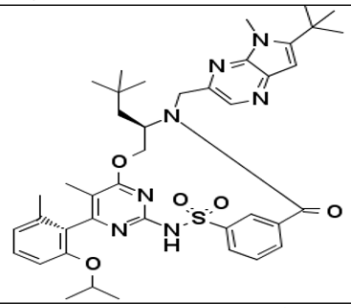
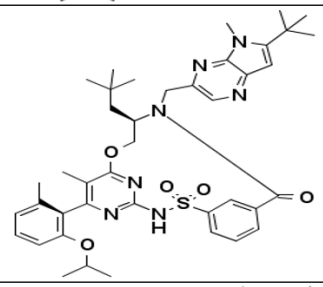
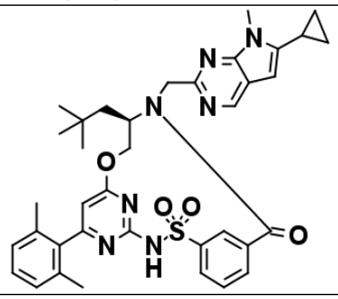
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-227				+++	+++
I-228				+++	+++
I-229					+++
I-230					+++
I-231				+++	+++
I-232					+++

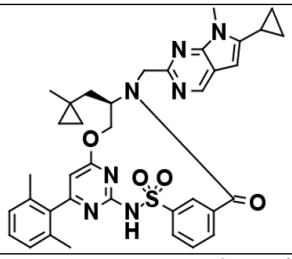
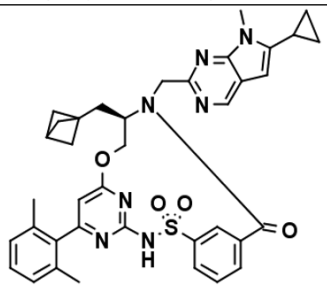
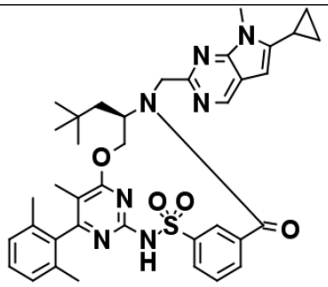
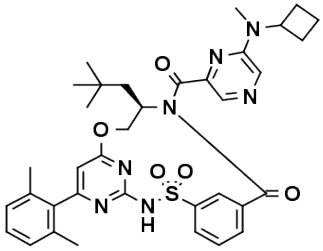
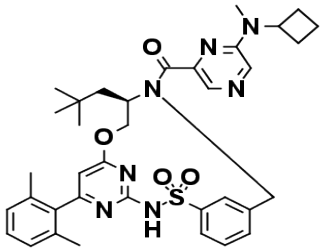
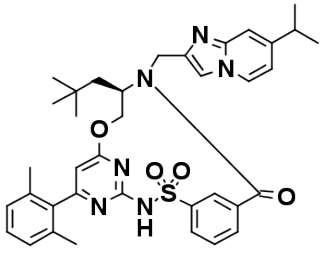
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-233					+++
I-234					+++
I-235					+++
I-236					+++
I-237					+++
I-238					+++

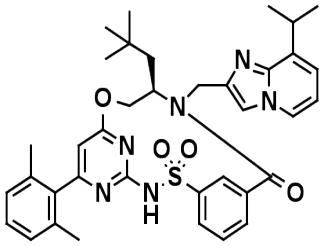
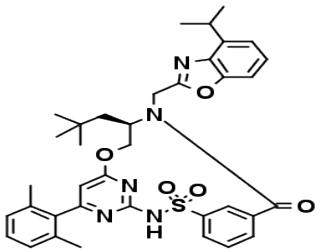
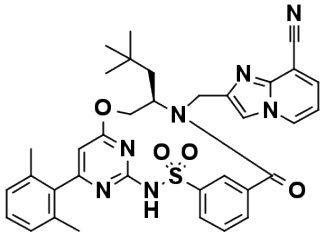
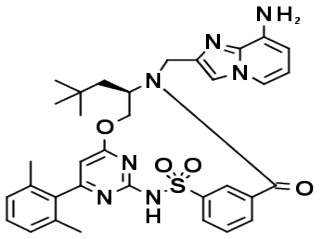
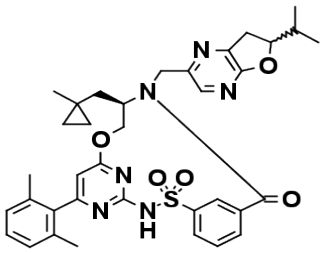
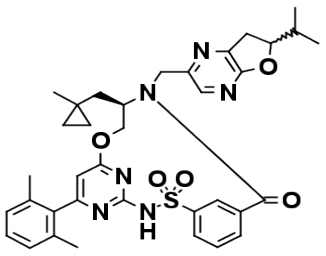
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-239				+++	+++
I-240				+++	+++
I-241					+++
I-242					+++
I-243					+++
I-244					+++

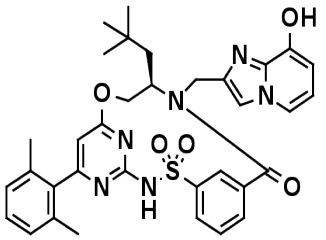
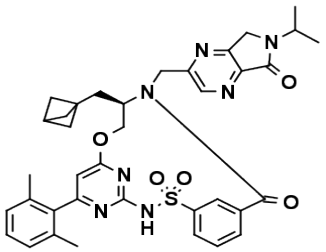
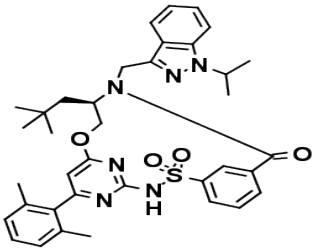
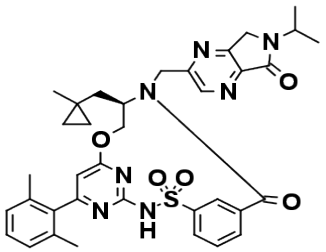
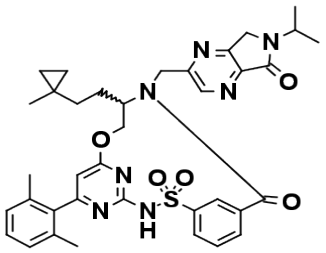
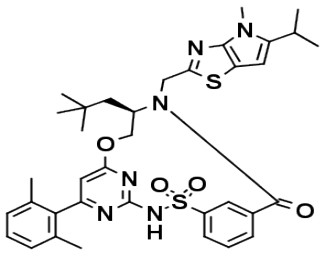
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-245				+++	
I-247				+++	
I-248					+++
I-249				+++	
I-250					+++
I-251				+++	

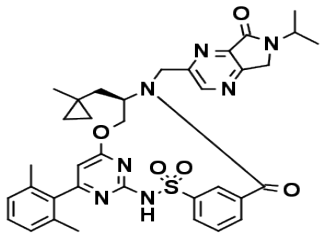
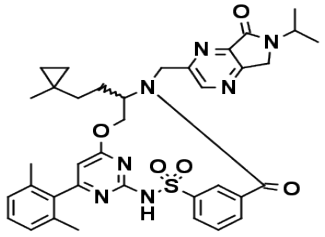
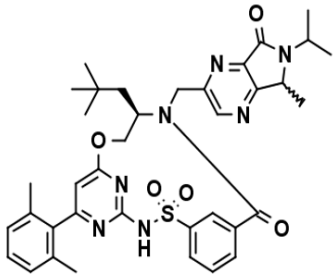
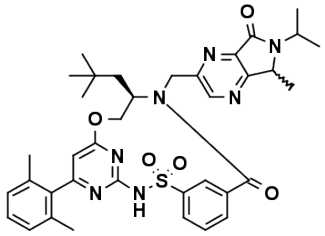
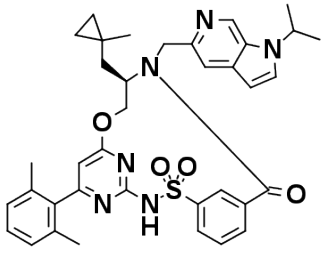
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-252					+++
I-253					+++
I-254					++
I-255					+++
I-256					+++
I-257					+++

Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-258					+++
I-259				+++	
I-260				+++	
I-261					+++
I-262				+++	+++

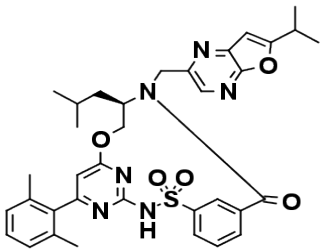
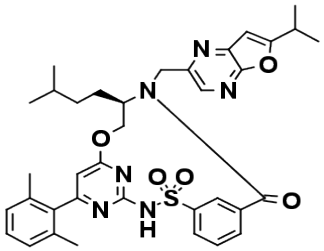
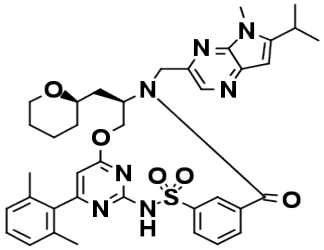
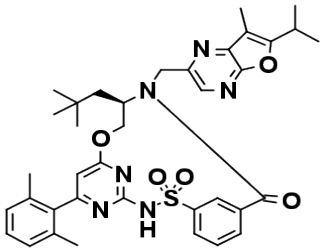
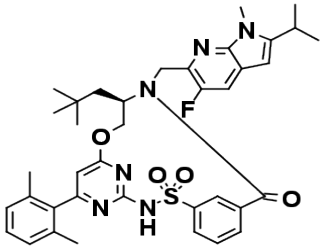
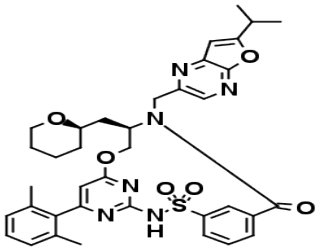
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
I-263				+++	+++
I-264				+++	+++
I-265				+++	+++
II-32		+++			
II-36		++			
III-1		+++			

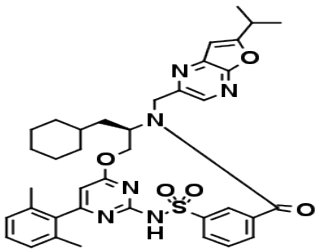
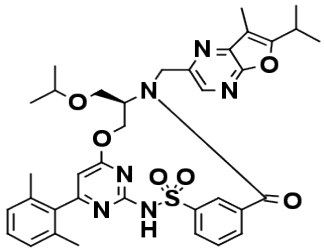
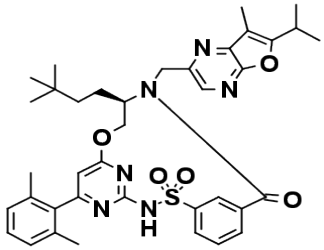
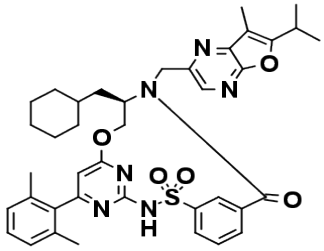
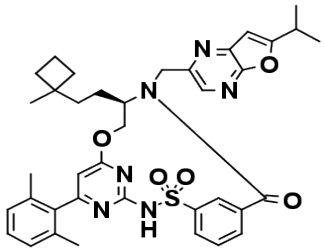
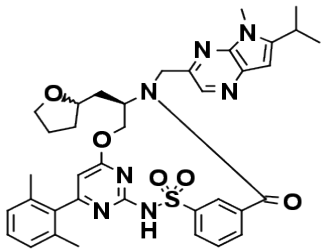
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
III-5					+++
III-7		+++			
III-10		+++			
III-12		+++			
III-13		+++			
III-14		+++			

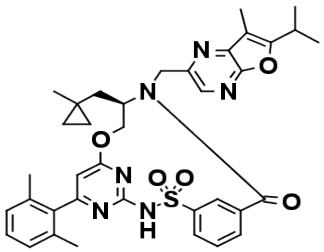
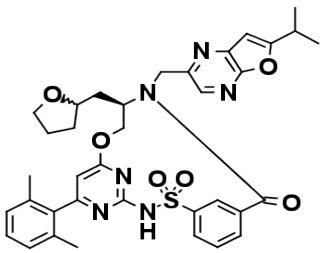
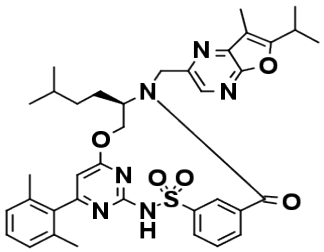
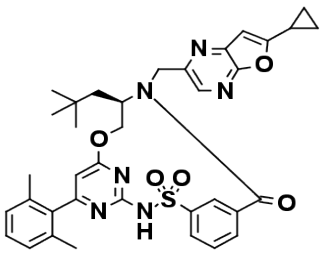
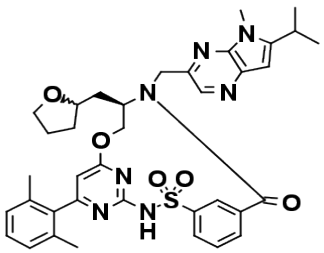
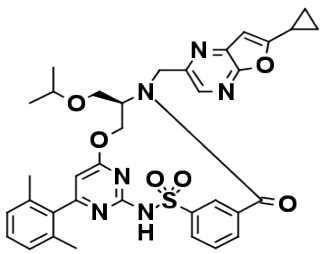
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
III-15					+++
III-16					+++
III-17					+++
III-18					+++
III-19					+++
III-20					+++

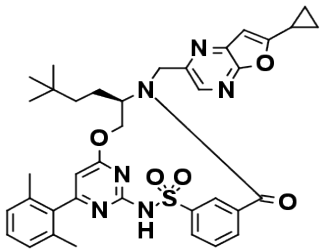
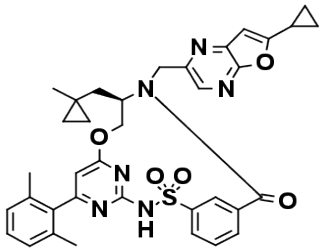
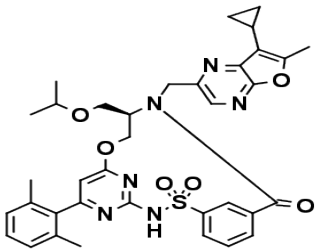
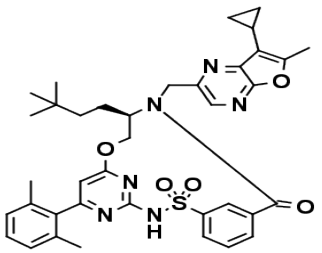
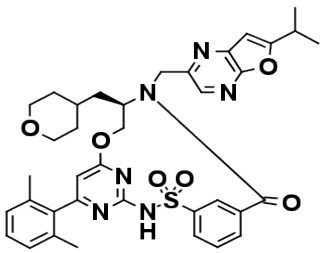
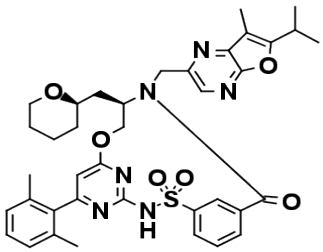
Número de Compuesto	Estructura	A Actividad máx (%)	B Actividad máx (%)	C Actividad máx (%)	D Actividad a 1 μM (%)
III-21				+++	
III-22					+++
III-23					+++
III-24					+++
III-25					+++

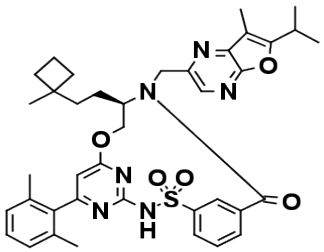
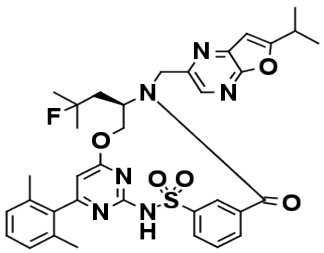
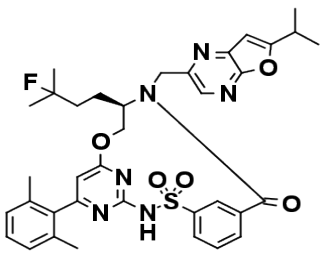
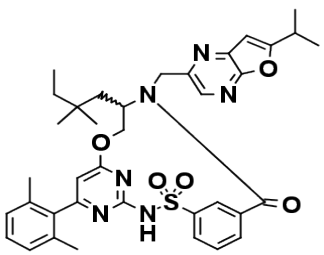
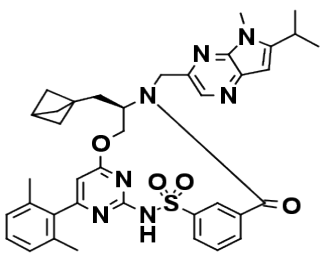
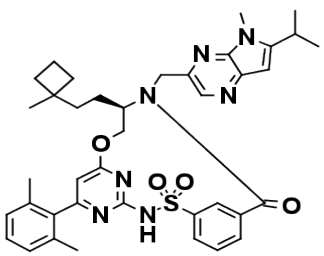
EC_{50}: +++ es <1 μM; ++ es 1-<3 μM; + es 3-<30 μM

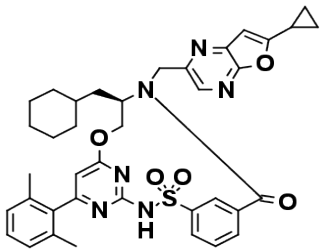
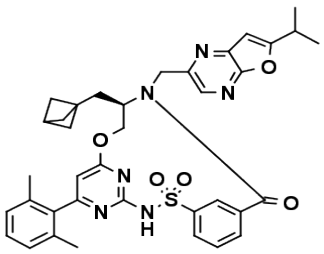
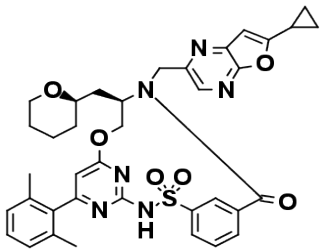
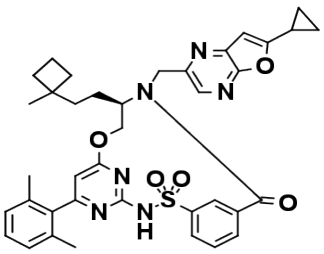
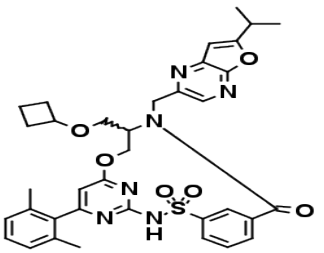
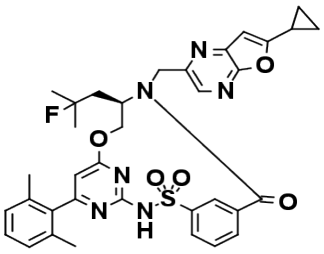
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-1		+++		
I-2		+++		
I-3		+++		
I-4		+++		
I-6		+++		
I-7		+++		

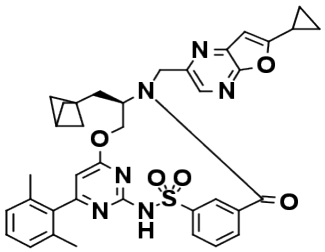
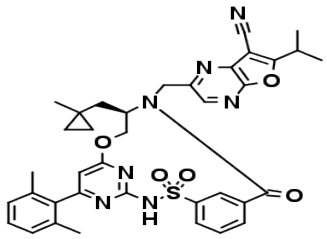
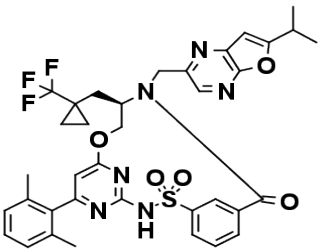
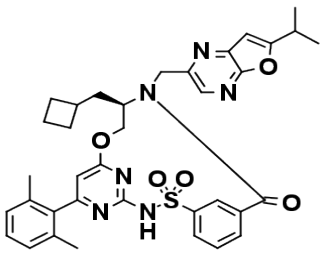
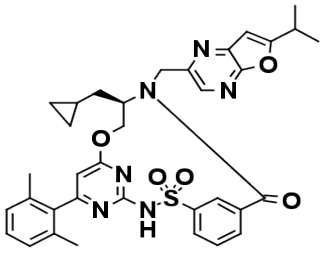
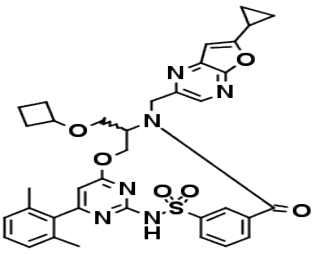
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-9		+++		
I-10		+++		
I-11		+++		
I-12		+++		
I-13		+++		
I-16		+++		

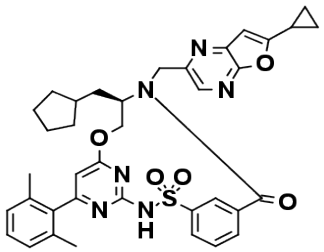
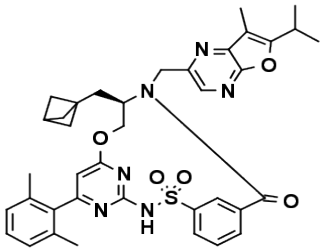
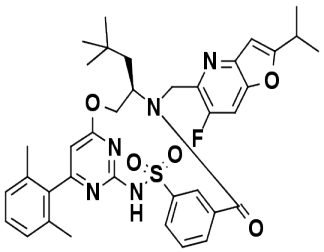
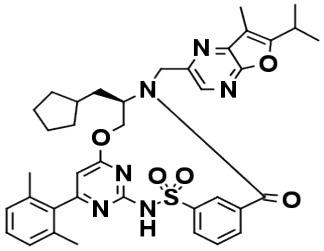
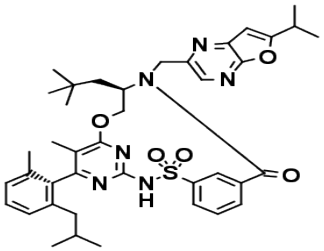
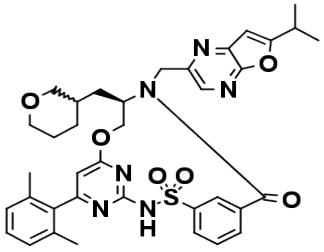
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-17		+++		
I-18		+++		
I-19		+++		
I-20		+++		
I-21		+++		
I-23		+++	++	

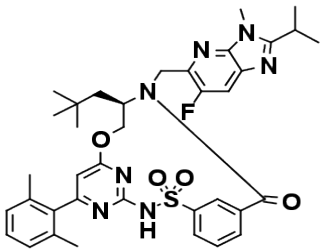
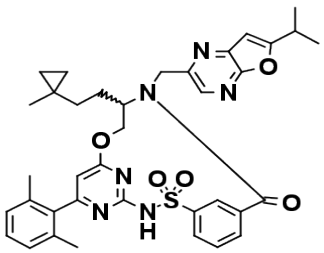
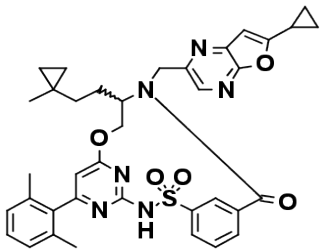
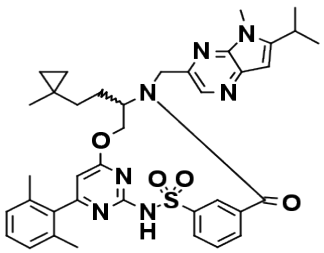
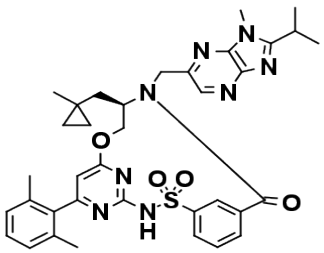
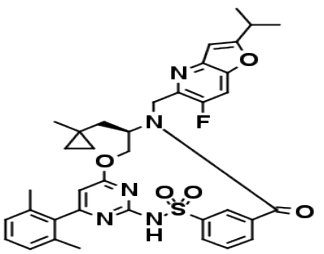
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-24		+++	++	
I-25		+++		
I-26		+++		
I-27		+++		
I-30		+++		
I-32		+++		

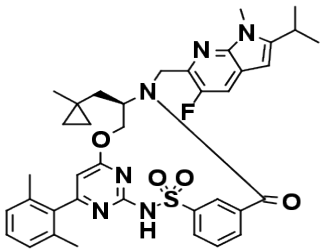
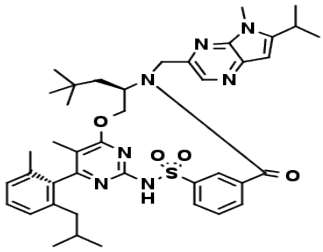
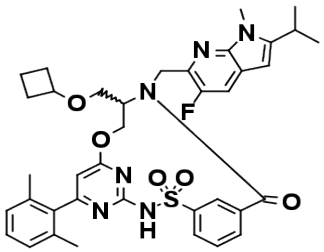
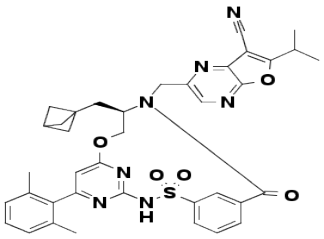
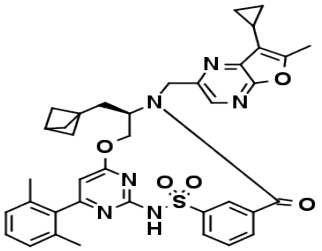
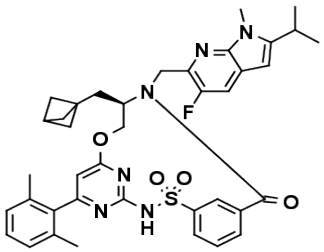
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-34		+++		
I-35		+++		
I-36		+++		
I-38				+++
I-40		+++		
I-41		+++		

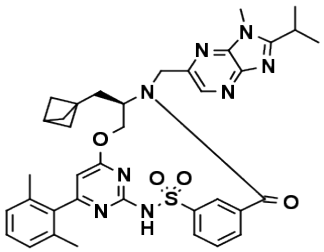
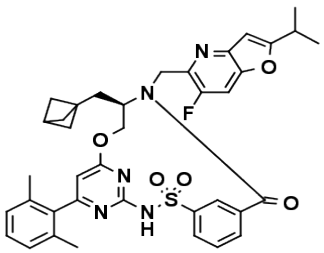
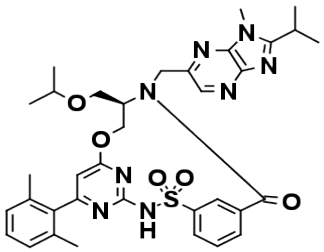
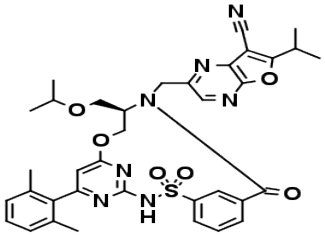
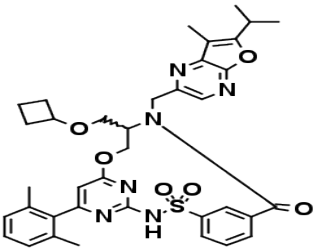
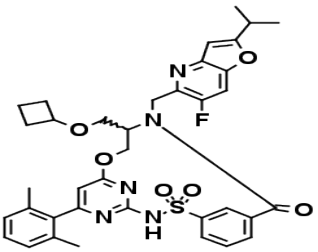
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-42		+++		
I-43		+++	+	
I-44		+++		
I-47		+++		
I-49		+++		
I-51		+++		

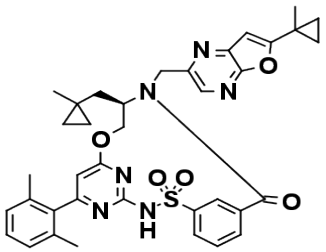
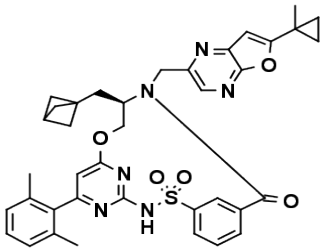
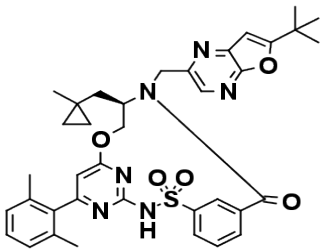
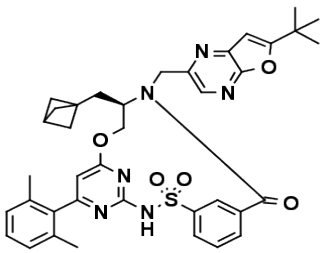
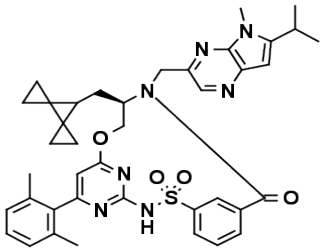
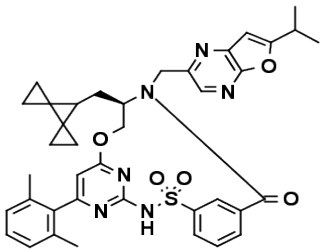
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-52		+++	++	
I-53		+++		
I-54		+++		
I-56		+++	++	
I-57		+++	+	
I-58		+++		

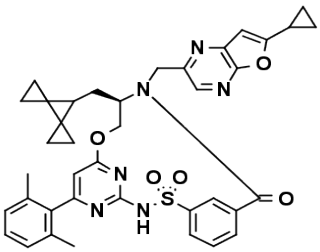
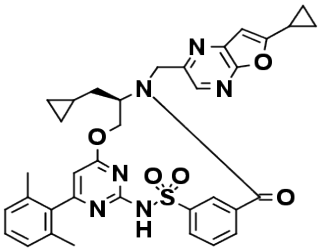
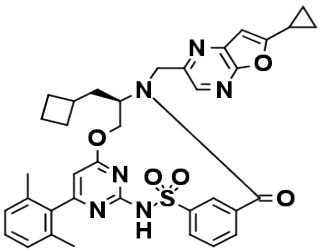
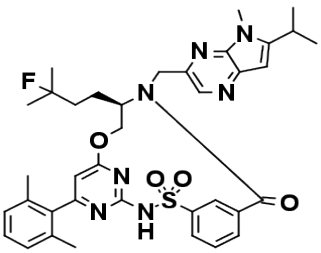
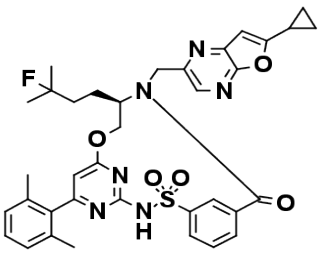
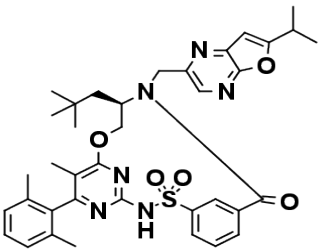
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-61			+	
I-62		+++		
I-63		+++		
I-64		+++		
I-65		+++	++	
I-67		+++		

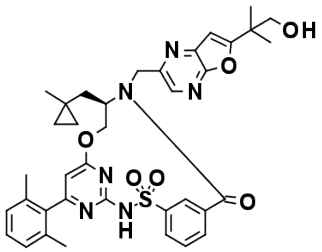
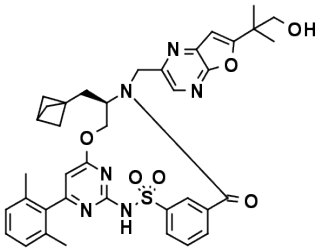
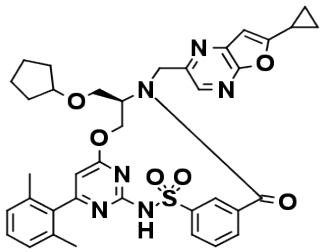
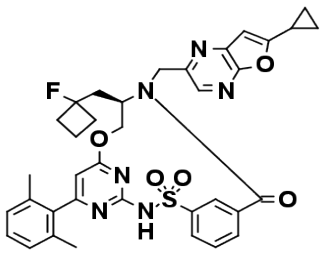
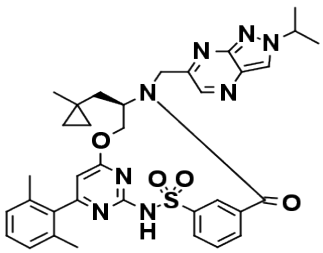
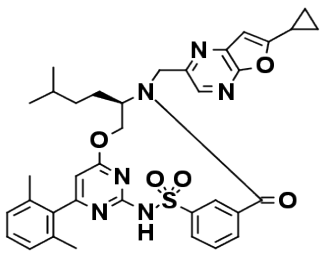
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-69		+++		
I-70		+++	+	
I-71		+++	+	
I-72		+++		
I-75		+++		
I-78		+++		

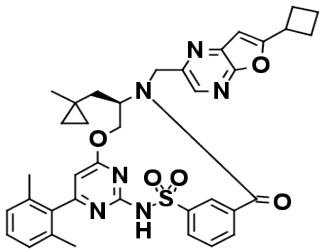
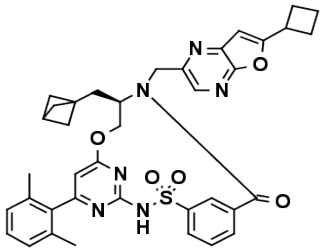
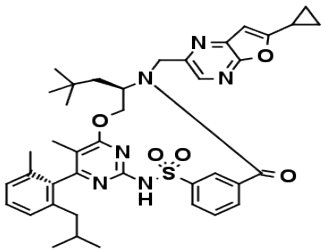
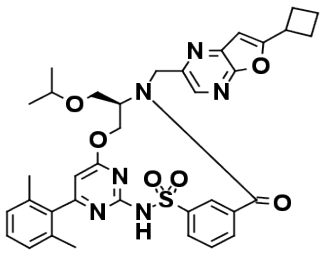
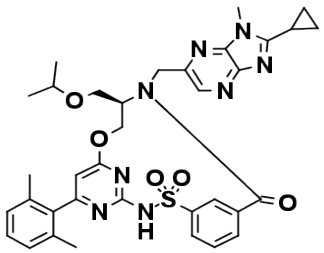
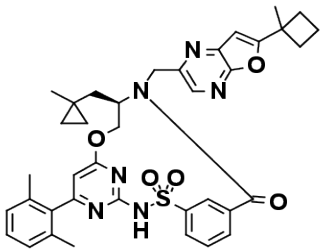
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-80		+++		
I-82		+++	+++	
I-84		+++		
I-85		+++		
I-86				++
I-87		+++		

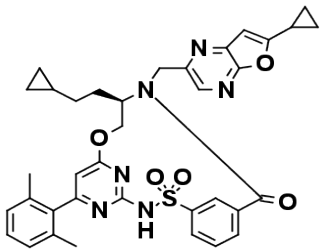
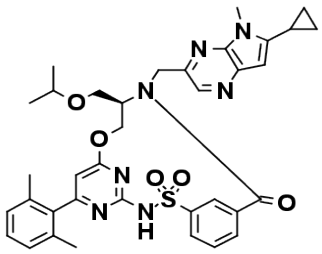
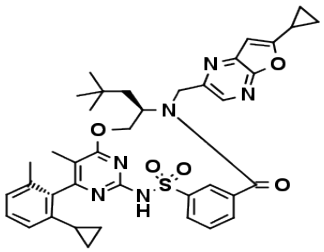
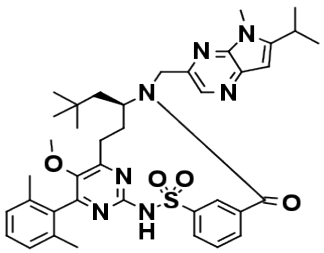
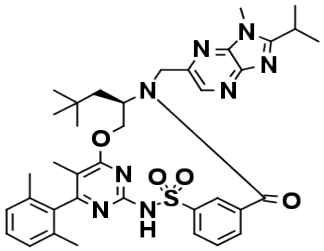
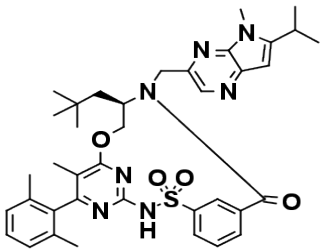
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-88		+++	+++	
I-89		+++	++	
I-90		+++		
I-91		+++		
I-93		+++		
I-95		+++		

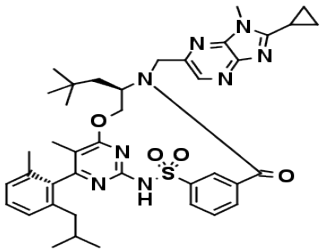
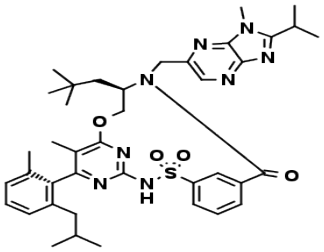
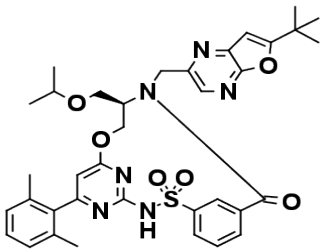
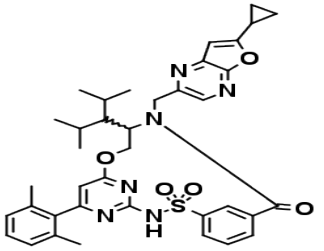
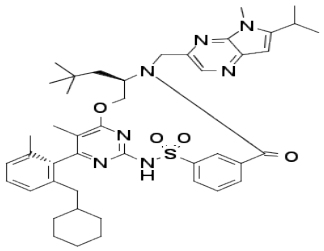
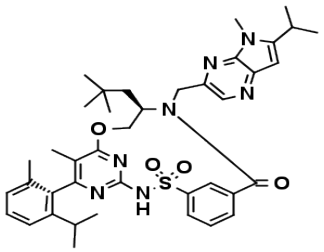
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-96		+++	++	
I-97		+++	++	
I-98		+++	++	
I-99		+++	+++	
I-100		+++		
I-101		+++		

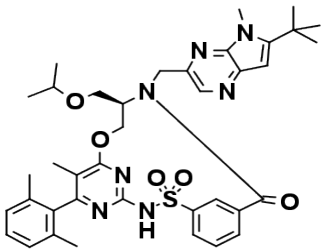
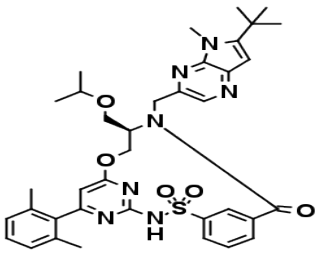
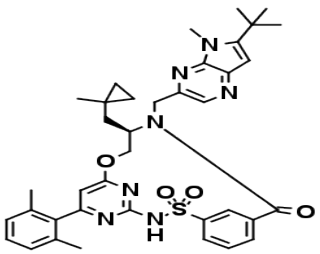
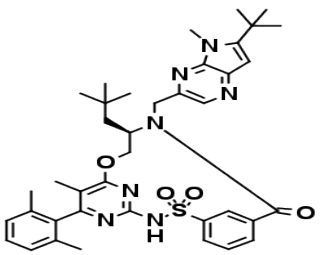
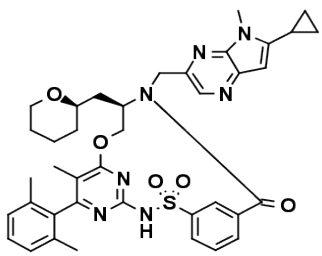
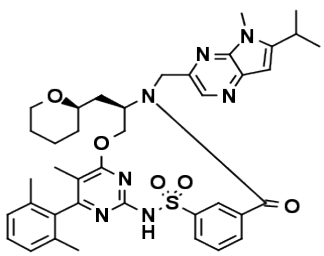
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-102		+++		
I-103		+++	++	
I-104		+++	+	
I-106		+++		
I-107		+++		
I-110				++

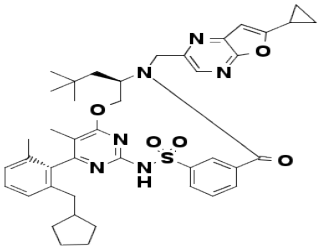
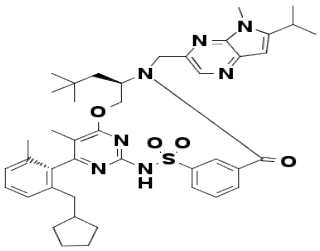
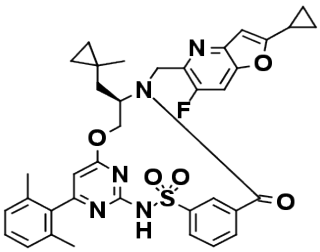
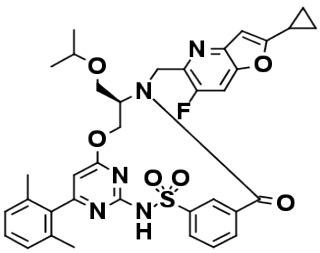
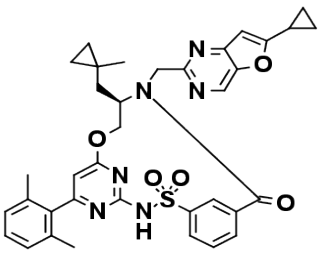
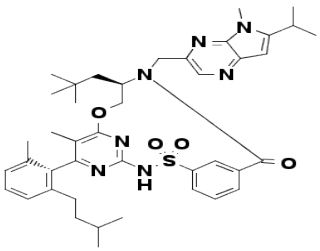
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-112				+
I-113				+
I-118			+	
I-123			+	
I-128			+	
I-130			+	

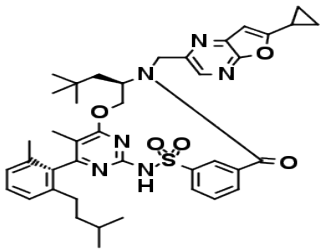
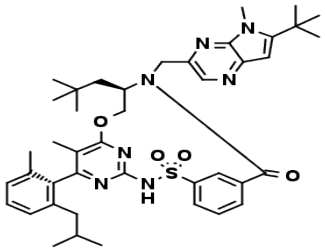
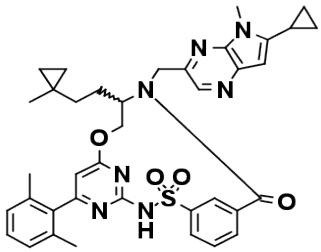
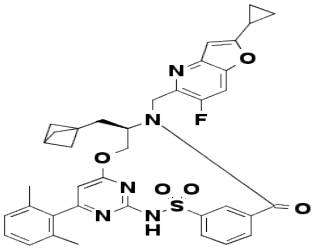
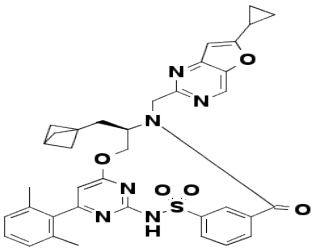
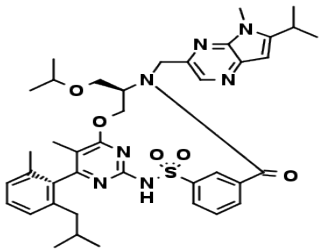
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-133				+
I-134			+++	
I-137				+++
I-138			+	
I-139			+	
I-143				+

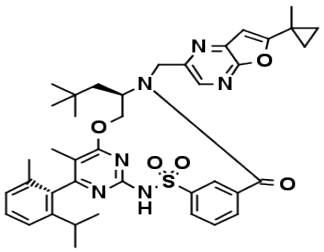
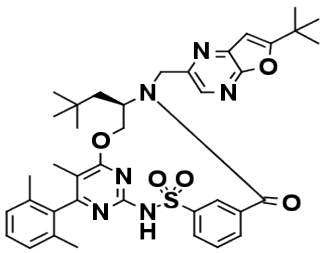
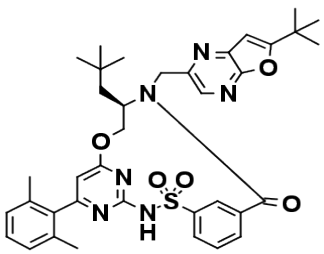
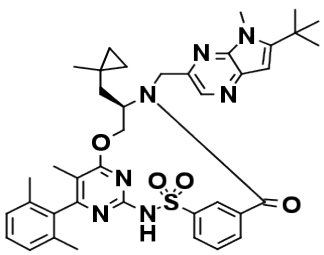
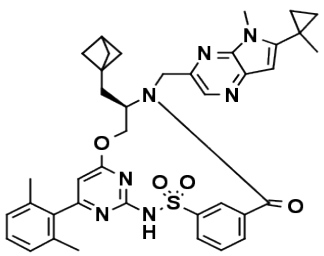
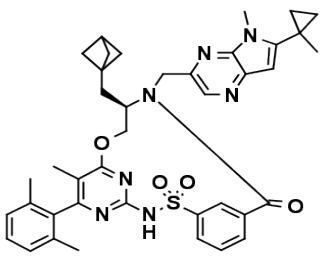
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-145			+	
I-151			+	
I-152				+++
I-158				++
I-167			+++	
I-168				+++

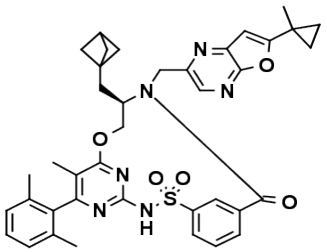
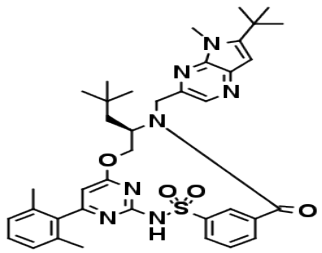
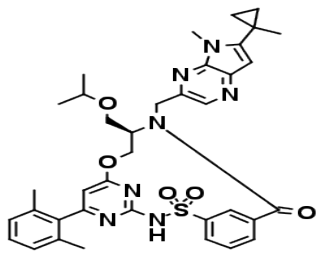
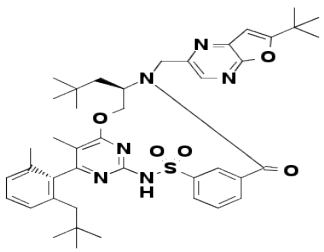
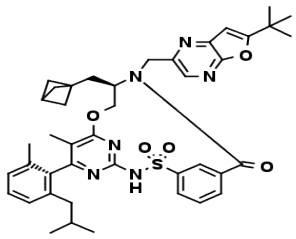
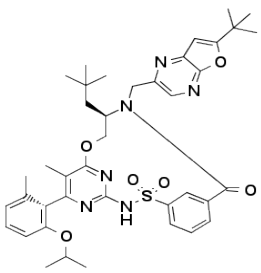
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-170				+++
I-171				+++
I-174				+
I-177				+++
I-178				+++
I-179				+

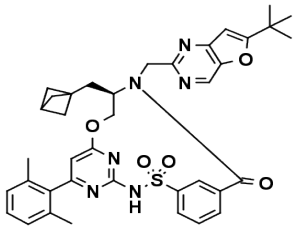
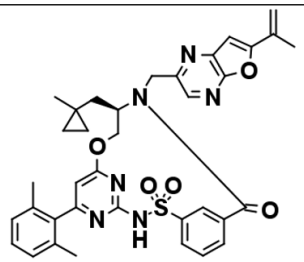
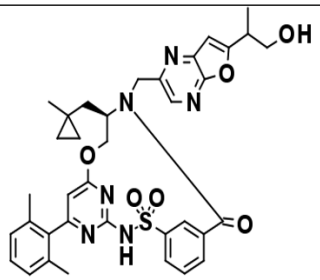
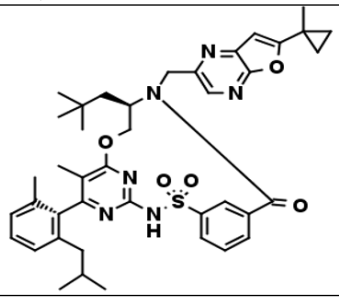
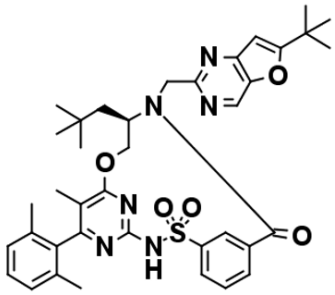
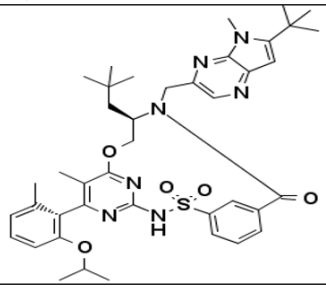
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-182			+++	+++
I-185				+++
I-187				+++
I-188			+++	+++
I-193				+++
I-194				+++

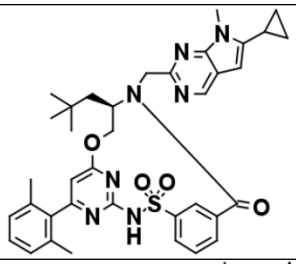
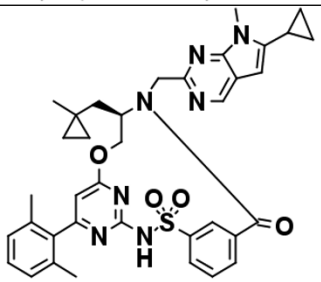
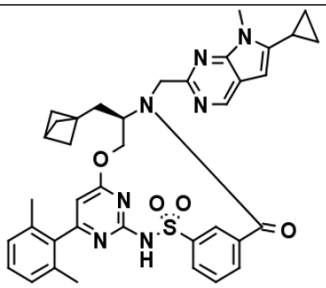
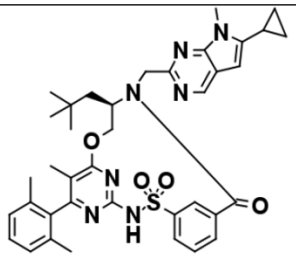
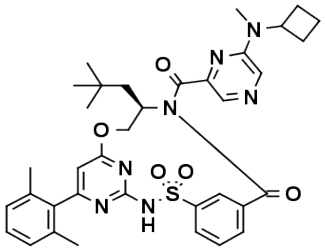
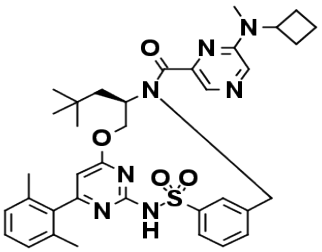
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-195				+++
I-196				+++
I-197				++
I-198				++
I-199				+
I-202				+++

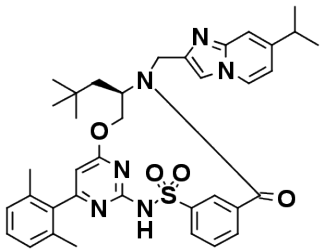
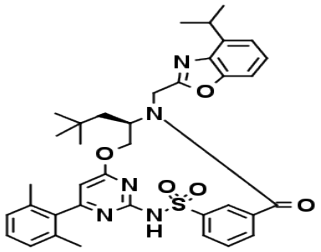
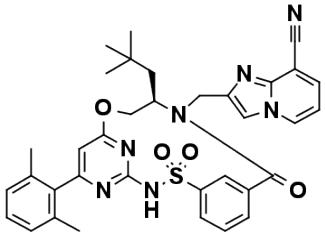
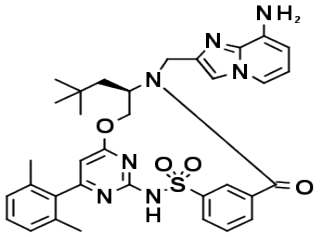
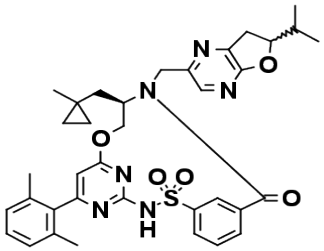
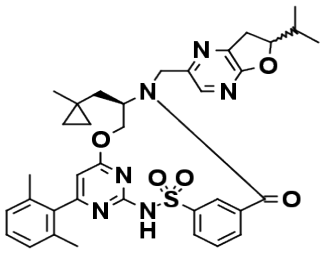
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-204				+++
I-206			+++	+++
I-207				+++
I-208				++
I-209				++
I-211				+++

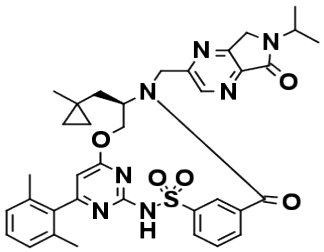
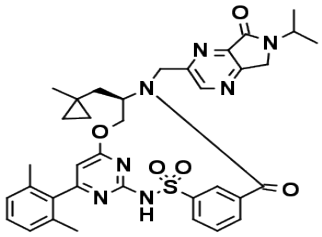
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-213				+++
I-217				++
I-218				+++
I-222				+++
I-227				+++
I-228				+++

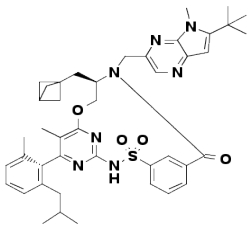
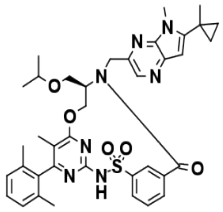
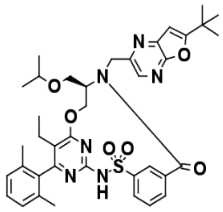
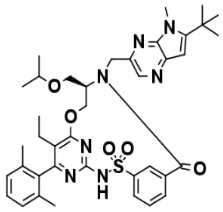
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-231				+++
I-239				+++
I-240				+++
I-245				+++
I-247				+++
I-249				++

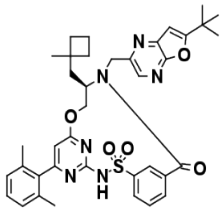
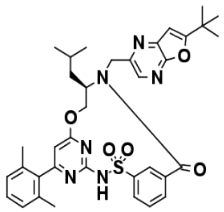
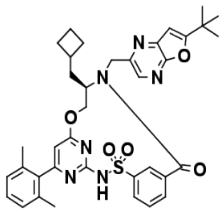
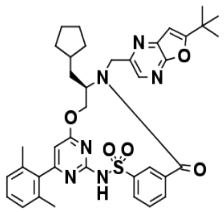
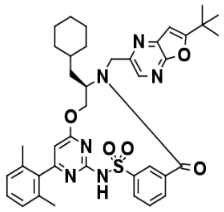
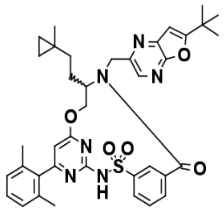
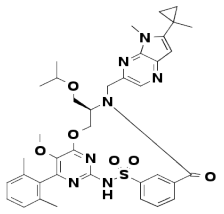
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-251				++
I-255				++
I-256				++
I-257				++
I-259				+++
I-260				+++

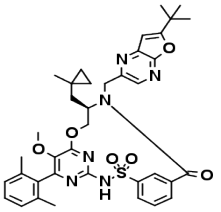
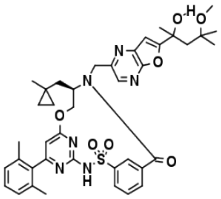
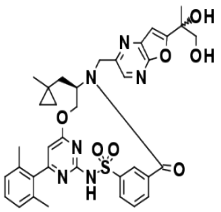
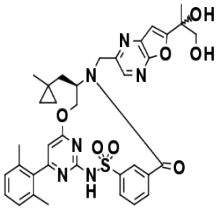
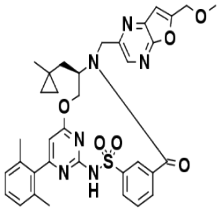
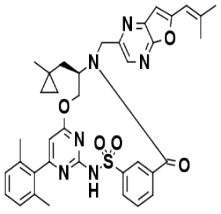
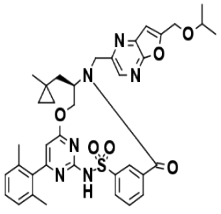
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
I-262				++
I-263				++
I-264				++
I-265				++
II-32		+++		
II-36		++		

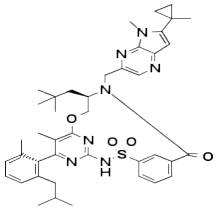
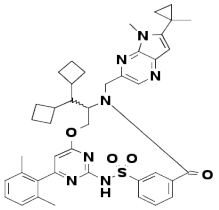
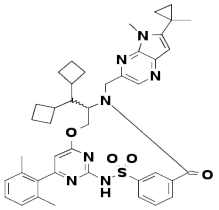
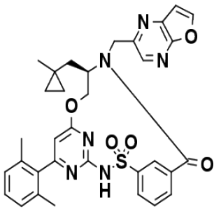
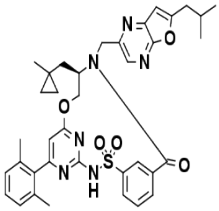
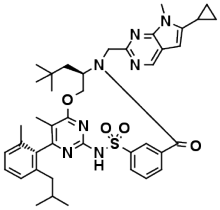
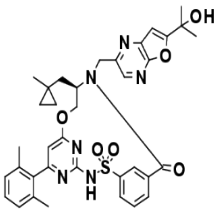
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
III-1		+++		
III-7		+++		
III-10		+++		
III-12		+++		
III-13		+++		
III-14		+++		

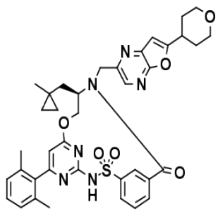
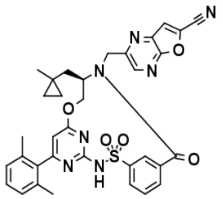
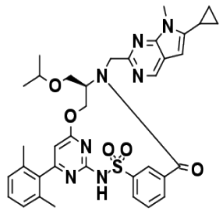
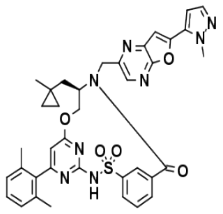
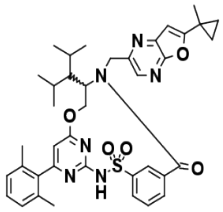
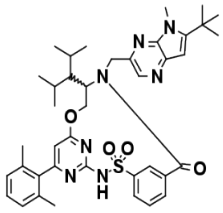
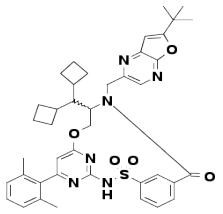
Número de Compuesto	Estructura	A EC50 (μM)	B EC50 (μM)	C EC50 (μM)
III-18				++
III-21				++

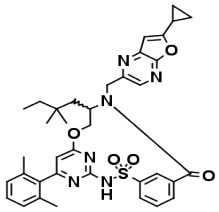
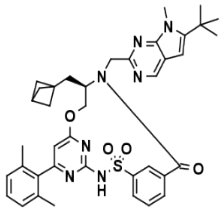
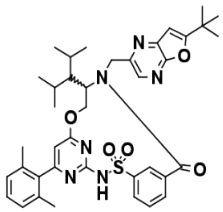
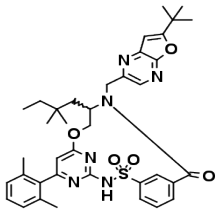
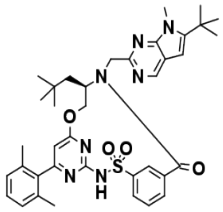
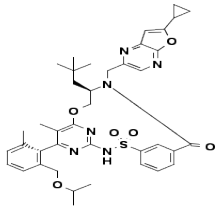
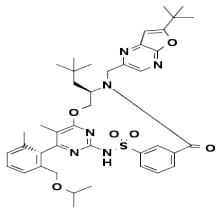
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-1		+++	+++			+++
IV-2				+++	+++	+++
IV-3						+++
IV-4				+++	+++	+++

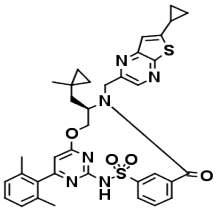
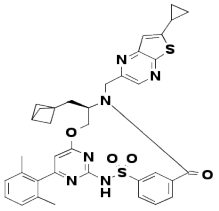
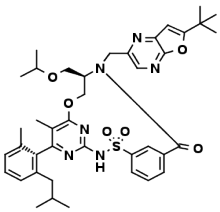
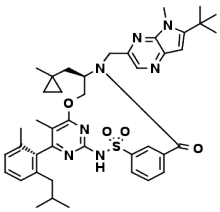
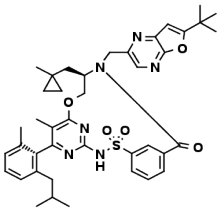
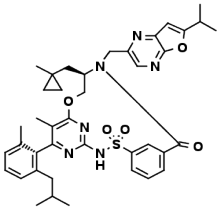
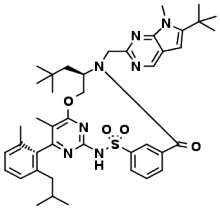
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-5				++	+++	+++
IV-6						+++
IV-7						+++
IV-8						+++
IV-9						+++
IV-10						+++
IV-11				+++	+++	+++

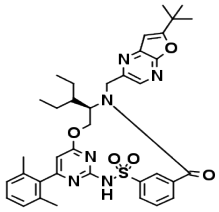
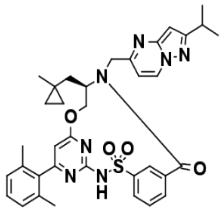
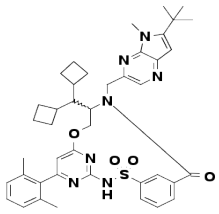
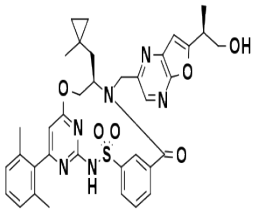
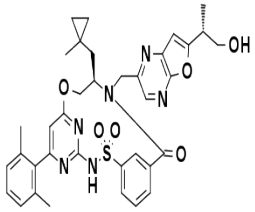
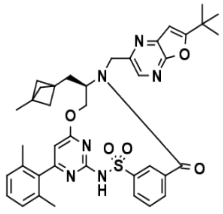
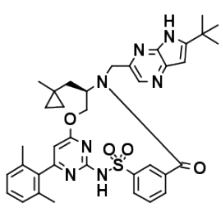
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-12				++	+++	+++
IV-13						+++
IV-14						+++
IV-15						+++
IV-16						+++
IV-17						+++
IV-18				++	+++	+++

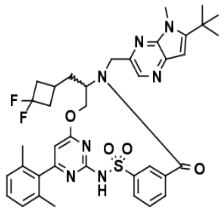
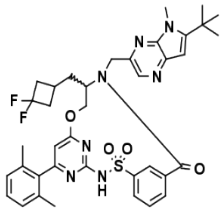
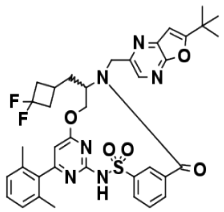
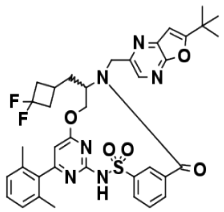
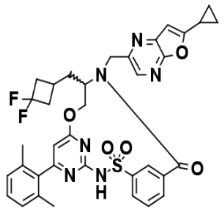
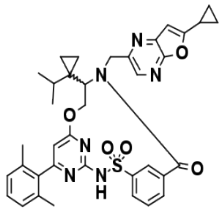
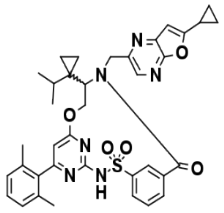
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-19				+++	+++	+++
IV-20				+++	+++	+++
IV-21						++
IV-23						+++
IV-24				+	+++	+++
IV-25				++	+++	
IV-26				+++	+++	

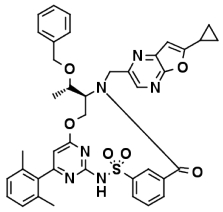
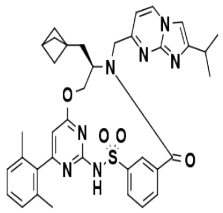
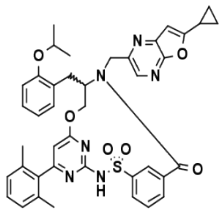
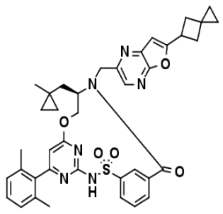
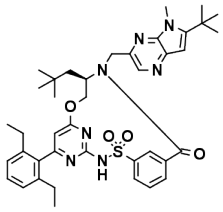
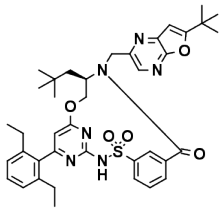
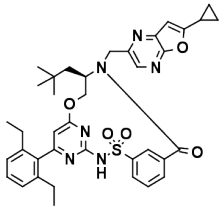
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-27				+	+++	+++
IV-28						+++
IV-29						+++
IV-30				+	+++	+++
IV-31				+++	+++	+++
IV-32				+++	+++	+++
IV-33				+	+++	+++

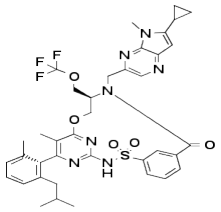
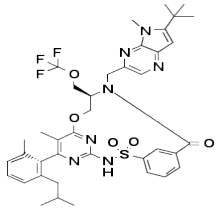
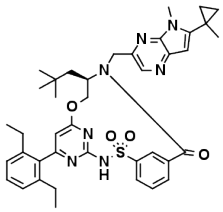
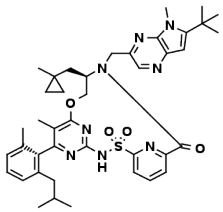
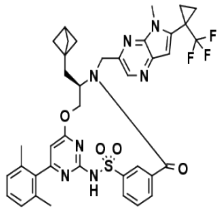
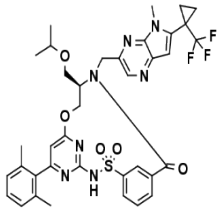
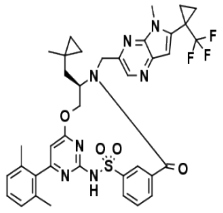
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-34				++	+++	+++
IV-35				+++	+++	+++
IV-36				+++	+++	+++
IV-37				++	+++	+++
IV-38				++	+++	+++
IV-39				++	+++	+++
IV-40				+++	+++	+++

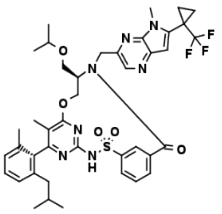
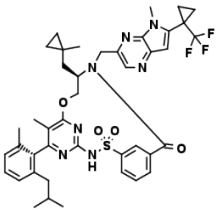
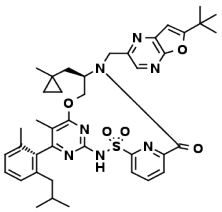
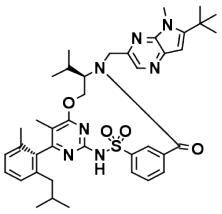
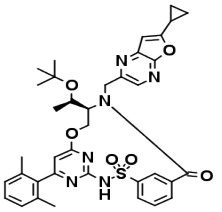
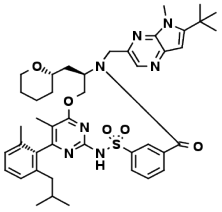
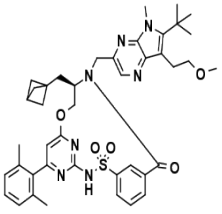
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-41						+++
IV-42				++	+++	
IV-43				++	+++	
IV-44				++	+++	+++
IV-45				++	+++	+++
IV-46				+++	+++	+++
IV-47				++	+++	+++

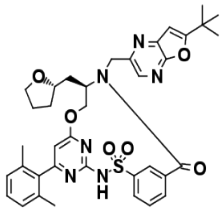
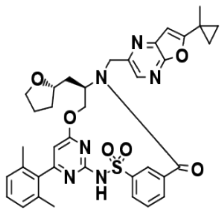
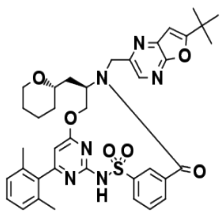
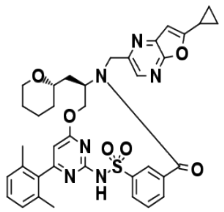
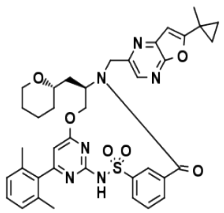
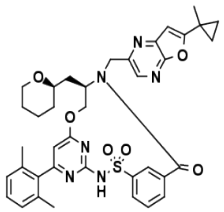
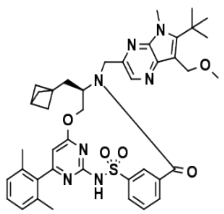
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-48				++	+++	+++
IV-49				++	+++	
IV-50				+++	+++	
IV-51						
IV-52				+	+++	
IV-53				++	+++	
IV-54				+	+++	

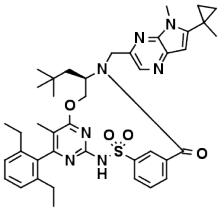
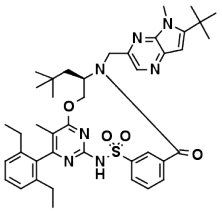
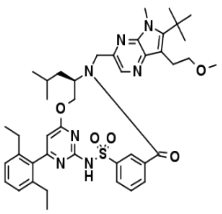
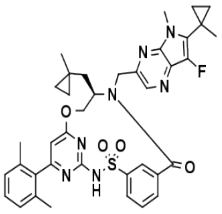
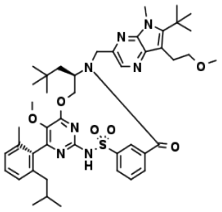
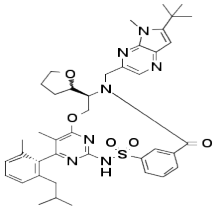
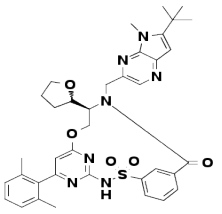
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-55				+++	+++	
IV-56						
IV-57				+	+++	
IV-58						
IV-59						
IV-60						
IV-61				++	+++	

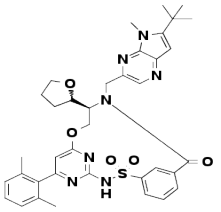
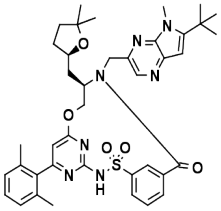
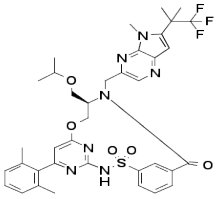
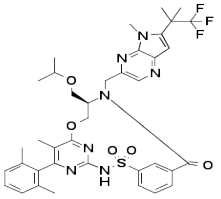
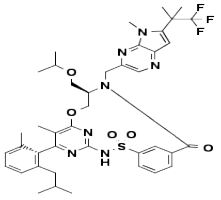
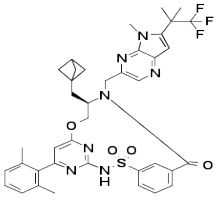
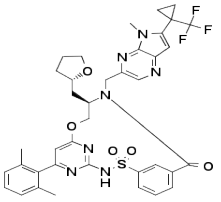
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-62				+	+++	
IV-63				+++	+++	
IV-64						
IV-65				++	+++	
IV-66				+++	+++	
IV-67				+	+++	
IV-68				++	+++	

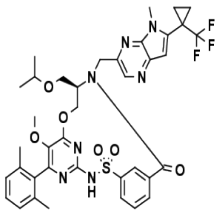
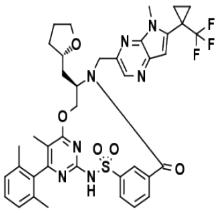
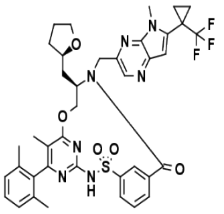
Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-69				++	+++	
IV-70				++	+++	
IV-71				++	+++	
IV-72				++	+++	
IV-73				+++	+++	
IV-74				++	+++	
IV-75				++	+++	

Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-76				+++	+++	
IV-77				++	+++	
IV-78						
IV-79				+++	+++	
IV-80				++	+++	
IV-81				+++	+++	
IV-82				+++	+++	

Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-83				++	+++	
IV-84				++	+++	
IV-85				++	+++	
IV-86				+	+++	
IV-87				+	+++	
IV-88				+	+++	
IV-89				+++	+++	

Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-90				++	+++	
IV-91				+++	+++	
IV-92				+++	+++	
IV-93				+++	+++	
IV-94		+++	+++	+++	+++	
IV-95				+++	+++	
IV-96				+++	+++	

Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-97				+++	+++	
IV-98				+++	+++	
IV-99				++	+++	
IV-100				+++	+++	
IV-101				+++	+++	
IV-102				+++	+++	
IV-103				++	+++	

Número del Comp	Estructura	B EC_{50} (μM)	B Actividad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Actividad máx (%)	D act. a 1 μM (%)
IV-104				++	+++	
IV-105				+++	+++	
IV-106				+++	+++	

Otras modalidades

La descripción que antecede describe y revela meramente modalidades ilustrativas de la presente descripción. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente a partir de tal discusión y de las figuras y reivindicaciones adjuntas, que pueden realizarse diversos cambios, modificaciones y variaciones en ella sin apartarse del espíritu y alcance de la presente descripción, tal como se define en las siguientes reivindicaciones.