MODULADORES DEL REGULADOR DE LA CONDUCTANCIA TRANSMEMBRANA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de los Estados Unidos núm. 63/587,955, presentada el 4 de octubre de 2023, cuyo contenido se incorpora por referencia en la presente descripción 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 a aproximadamente 92,000 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 2,000 mutaciones en el gen CFTR; actualmente, la base de datos CFTR2 contiene información sobre solo 432 de estas mutaciones identificadas, con evidencia suficiente para definir 352 mutaciones como causantes de la enfermedad. 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 causantes de la enfermedad en CFTR que dan como resultado un procesamiento, tráfico, síntesis y/o apertura de canales defectuosos podrían modificar la secreción de aniones y, por lo tanto, modificar la progresión y/o gravedad de la enfermedad.

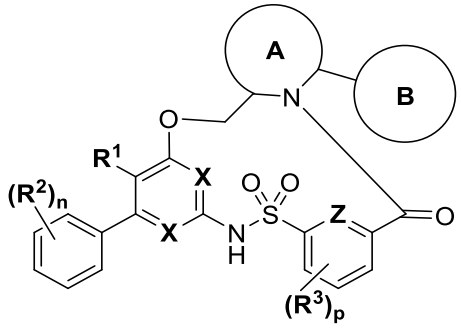
El CFTR es un canal de aniones mediado por cAMP/ATP que se expresa en una variedad de tipos de células, que incluye las células epiteliales absorbentes y secretoras, donde regula el flujo de aniones a través de la membrana, así como también la actividad de otros canales iónicos y proteínas. En las células 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 de otras enfermedades mediadas por CFTR, y particularmente de las formas más graves de estas enfermedades.

Un aspecto de la descripción proporciona compuestos novedosos, incluidos compuestos de Fórmula I, tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. La Fórmula I abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



(I)

tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores (es decir, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, tautómeros y derivados deuterados), en donde:

El Anillo A se selecciona de heterociclos de 7 y 8 miembros que contienen 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y N, en donde el Anillo A está sustituido con 0-4 grupos seleccionados de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo de 4 a 6 miembros);
- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

en donde dos sustituyentes del Anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 (además sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4);

El Anillo B es un grupo heteroarilo de 9-12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el Anillo B está sustituido por 1-4 grupos seleccionados de:

- alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_3 y OH);
- cicloalquilo C_3-C_6, sustituido con 0-3 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de alcoxi C_1-C_3 y halógeno);
  - OH; y
  - halógeno;
- halógeno; y
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

cada X se selecciona independientemente de CH y N;

Z se selecciona de CH y N;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5 (sustituido con 0-5 halógenos);

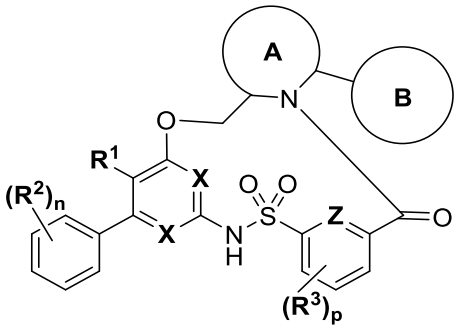
cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

n es un número entero seleccionado de 2 a 5; y

p es un número entero seleccionado de cero a 3.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula I′:



(I′)

tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores (es decir, sales farmacéuticamente aceptables de compuestos, tautómeros y derivados deuterados), en donde:

El Anillo A se selecciona de heterociclos de 7 y 8 miembros que contienen 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y N, en donde el Anillo A está sustituido con 0-2 grupos seleccionados de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo C_4-C_6);
- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

El Anillo B es un grupo heteroarilo de 9-12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el Anillo B está sustituido por 1-4 grupos seleccionados de:

- alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_3 y OH);
- cicloalquilo C_3-C_6, sustituido con 0-3 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de alcoxi C_1-C_3 y halógeno);
  - OH; y
  - halógeno;
- halógeno; y
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

cada X se selecciona independientemente de CH y N;

Z se selecciona de CH y N;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5 y alcoxi C_1-C_5 (sustituido con 0-5 halógenos);

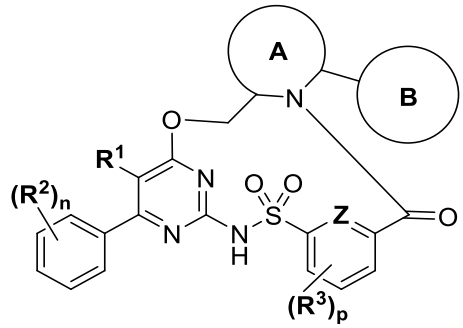
cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

n es un número entero seleccionado de 2 a 5; y

p es un número entero seleccionado de cero a 3.

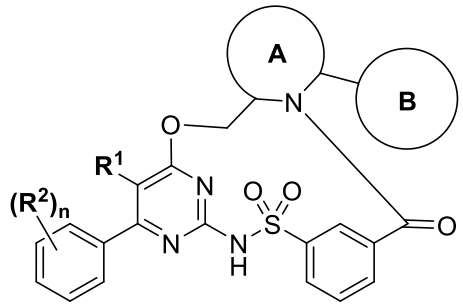
La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula Ia:



(Ia)

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′.

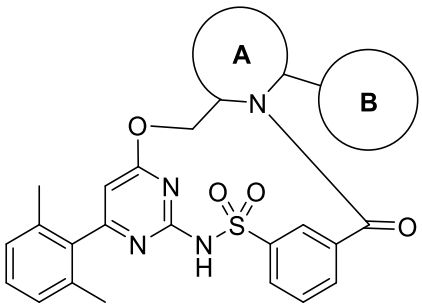
La Fórmula I también incluye compuestos de Fórmula Ib:



(Ib)

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′.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula Ic:

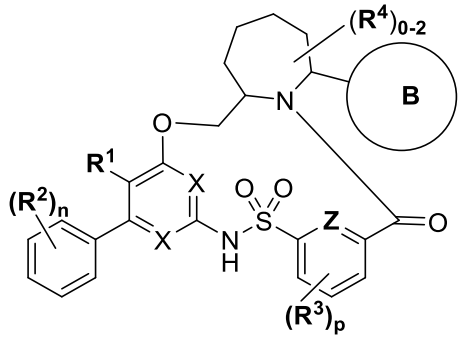


(Ic)

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′.

Un aspecto de la descripción proporciona compuestos novedosos, que incluyen compuestos de Fórmula II, tautómeros de estos, 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:



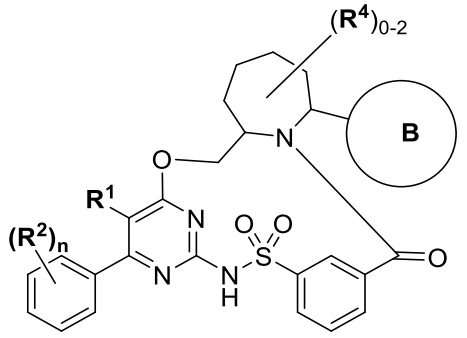
(II)

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo C_3-C_6);
- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 a 6 miembros; y
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

y en donde todas las demás variables son las definidas para la Fórmula I′.

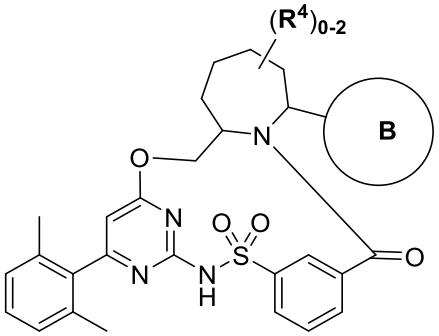
Fórmula II también incluye compuestos de Fórmula IIa:



(IIa)

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

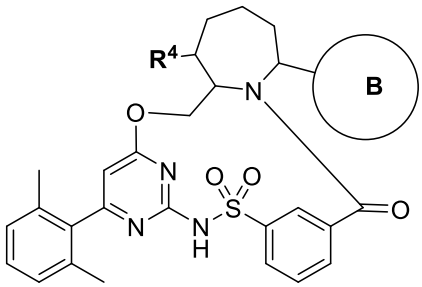
Fórmula II también incluye compuestos de Fórmula IIb:



(IIb)

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

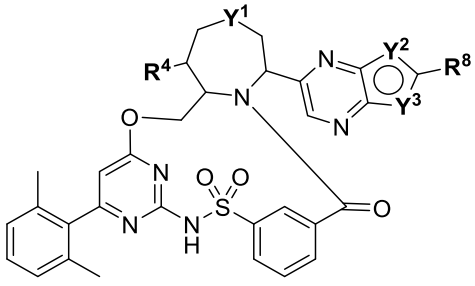
Fórmula II también incluye compuestos de Fórmula IIc:



(IIc)

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula IIIa:



(IIIa),

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

Y^1 se selecciona de O y -CH_2-;

Y^2 se selecciona de NR^9 y CH;

Y^3 se selecciona de O y CH;

R^4 se selecciona de:

alquilo C_1-C_4 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno y ciclopropilo);

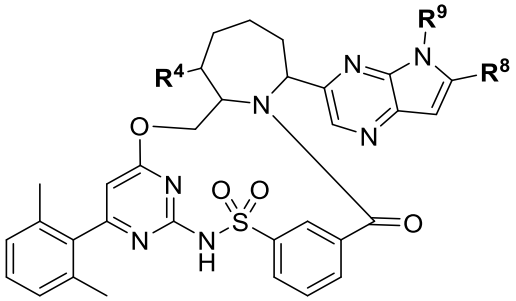
alcoxi C_1-C_4; y

cicloalquilo C_3-C_4; y

R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4, cada uno de los cuales se sustituye con grupos trifluorometilo 0-1 y, si R^9 está presente, R^9 es metilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros, sustituido con grupos 0-2 metilo.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula IIIb:



(IIIb),

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

R^4 se selecciona de:

alquilo C_1-C_4 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno y ciclopropilo);

alcoxi C_1-C_4; y

cicloalquilo C_3-C_4; y

R^8 se selecciona de alquilo C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, cada uno de los cuales se sustituye con grupos trifluorometilo 0-1 y R^9 es metilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros, sustituido con grupos 0-2 metilo.

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb se eligen de los Compuestos 1 a 139 (es decir, los Compuestos 1 a 107 y/o los Compuestos 108 a 139), 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 un modulador de CFTR adicional se selecciona de potenciadores de CFTR y correctores de CFTR.

En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. En ciertas modalidades, las composiciones farmacéuticas de la descripción comprenden al menos un compuesto elegido de los Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos 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 Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, 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-oxoquinolina-3-carboxamida (ivacaftor), *N*-(2-(*terc*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-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 del ivacaftor, 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; y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, las composiciones que comprenden al menos un compuesto elegido de los Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de estos 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)-1*H*-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-oxoquinolina-3-carboxamida (ivacaftor), *N*-(2-(*terc*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-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 del ivacaftor, deutivacaftor, (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metl-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

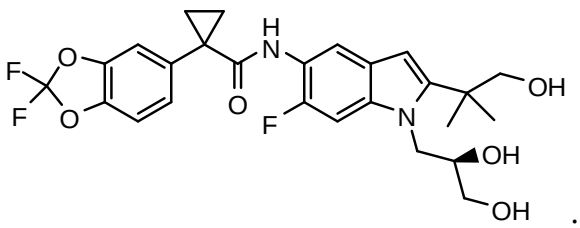
compuesto elegido de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, sales farmacéuticamente aceptables de estos y derivados deuterados de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente administrar además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales seleccionados de tezacaftor, ivacaftor y lumacaftor.

En otro aspecto, los compuestos de la descripción (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de estos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), y las composiciones farmacéuticas que comprenden dichos compuestos, y que opcionalmente comprenden además uno o más agentes moduladores de CFTR, se utilizan en 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, (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; 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:

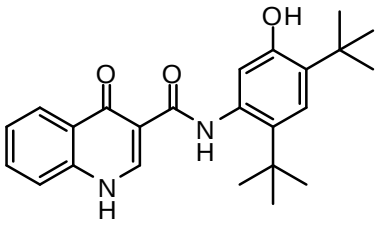


.

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.

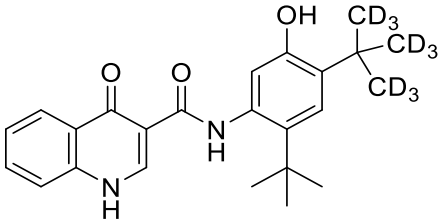
"Ivacaftor", como se usa en esta descripción, se refiere a *N*-[2,4-bis(1,1-dimetiletil)-5-hidroxifenil]-1,4-dihidro-4-oxoquinolina-3-carboxamida, que se representa por la estructura:



.

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.

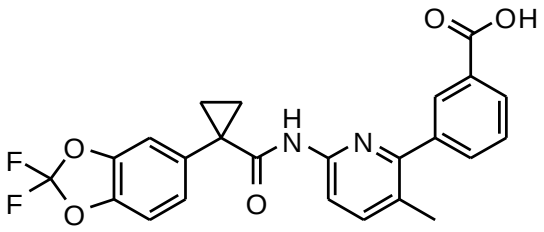
En algunas modalidades, un derivado deuterado de ivacaftor (deutivacaftor) se emplea en las composiciones y los métodos descritos en la presente descripción. Un nombre químico para deutivacaftor es *N*-(2-(*terc*-butil)-5-hidroxi-4-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)fenil)-4-oxo-1,4-dihidroquinolina-3-carboxamida, 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. Lumacaftor y los métodos para fabricar y usar Lumacaftor se describen en los documentos núms. WO 2007/056341, WO 2009/073757 y WO 2009/076142, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción como referencia.

(6*R*,12*R*)-17amino-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, derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación y uso 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 se describen en los documentos WO 2022/032068, WO 2023/150236, y WO 2023/012230, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción por referencia.

(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 y sales farmacéuticamente aceptables y métodos de fabricación y uso 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 se describen en los documentos WO 2022/109573, WO 2023/224924, y WO 2023/224931, cada uno de los cuales se incorpora en la presente descripción por referencia.

Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a un hidrocarburo alifático saturado o parcialmente saturado, ramificado o no ramificado (lineal) 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, a menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-8 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, a menos que se especifique de cualquier otra manera, los grupos alifáticos contienen de 1-6 átomos de carbono alifáticos, y aún en otras modalidades, a menos que se especifique de cualquier otra manera, 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 perhaloalquilo, 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 ser lineales o ramificados, y estar sustituidos o no sustituidos.

Como se usa en la presente descripción, "cicloalquilo" se refiere a grupos hidrocarbonados no aromáticos cíclicos, bicíclicos, tricíclicos o policíclicos 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.

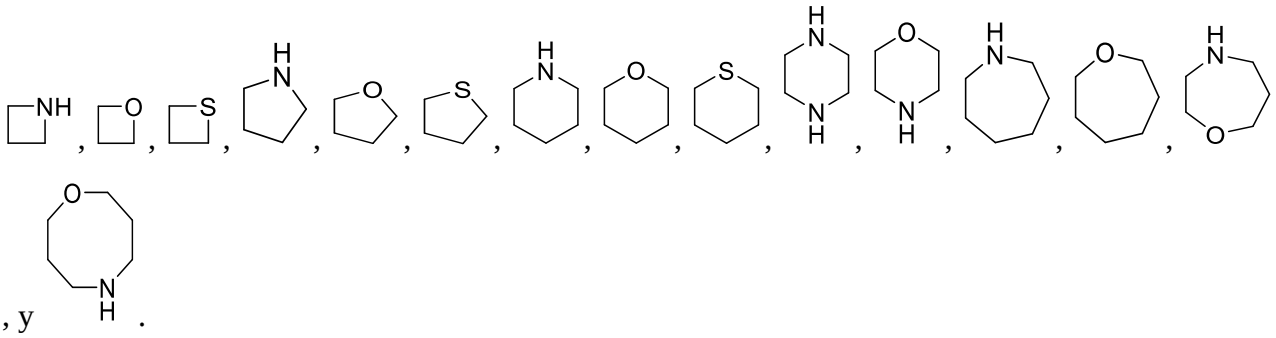
El término "heteroátomo" significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio (que incluye cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo, o silicio; la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico; y un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo, N (como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

El término "heteroalifático", como se usa en la presente, significa grupos alifáticos en donde uno o más átomos de carbono se reemplazan independientemente con uno o más heteroátomos, por ejemplo, oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo, o silicio. En algunas modalidades, los heteroátomos se seleccionan de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los grupos heteroalifáticos pueden estar sustituidos o

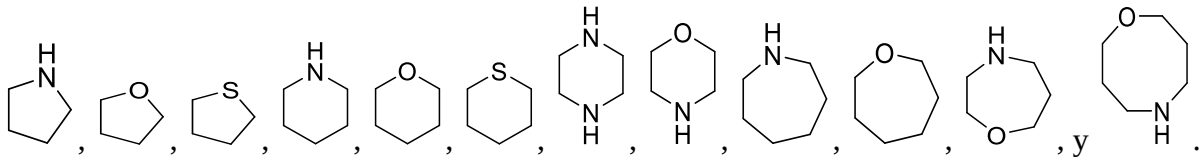
no sustituidos, ramificados o no ramificados, cíclicos o acíclicos, e incluyen grupos “heterociclo”, “heterociclilo”, “heterocicloalifático” y “heterocíclico”.

El término "anillo de 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, S, P, y Si. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo heteroarilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. 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. Los grupos heteroarilo también incluyen grupos en los que un anillo heteroaromático se fusiona con uno o más anillos arilo, cicloalquilo o heterociclilo, donde el punto de unión está en el anillo heteroaromático. Ejemplos no limitantes de anillos heteroarilo incluyen piridina, quinoleína, indol, indolina, azaindol, pirrolopirazina, furopiridina y furopirazina. 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 “heterociclo” se utiliza indistintamente con “anillo heterociclilo”, y se refiere a un hidrocarburo no aromático que contiene 3 a 12 átomos en un anillo (tal como, por ejemplo, 3-10 átomos) que comprenden al menos un átomo de anillo que es un heteroátomo, tal como O, N, S, P, o Si y pueden incluir uno o más enlaces insaturados. En algunas modalidades, el anillo heterociclilo contiene 1-5 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. En algunas modalidades, el anillo heterociclilo contiene 1-3 heteroátomos seleccionados de oxígeno, azufre y nitrógeno. Los anillos heterociclilos abarcan anillos monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, policíclicos, con puente, fusionados y espiro, que incluyen anillos monoespiro y diespiro. En algunas modalidades, un heterociclo C_3-C_6 es un heterociclo seleccionado de, por ejemplo:



En algunas modalidades, un heterociclo C_4-C_6 es un heterociclo seleccionado de, por ejemplo:



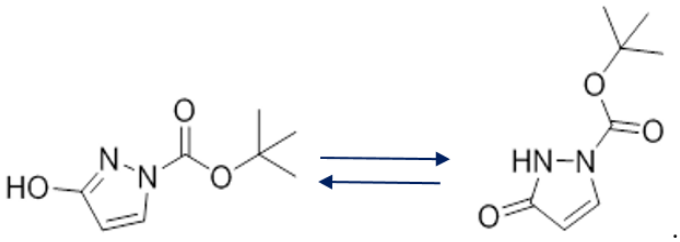
La designación de enlace "  " pretende reflejar la presencia de un sistema de anillo aromático (es decir, conjugado).

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, racémica o enriquecida). 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 sustituidos por deuterio son parte de un grupo metilo. En las estructuras químicas, el deuterio puede representarse como “D”. En los compuestos identificados como derivados deuterados, o que contienen una sustitución “D”, el átomo de deuterio está presente en cantidades

muy superiores a su abundancia natural; por ejemplo, el compuesto puede tener un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5 % de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado).

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. Otros correctores de CFTR incluyen los descritos en los documentos WO 2023/034946, WO 2023/034992, WO 2021/097054, WO 2021/097057, WO 2021/113806, WO 2021/113808, y WO 2021113809, tales como SION-109, SION-638, SION-719, y SION-451. Otros correctores de CFTR incluyen ABBV-2851, descrito en los documentos WO 2017/009804, ABBV-3748; ABBV-3903; y ABBV-119.

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, (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; 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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, 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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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; 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 compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos 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 “Compuestos 1 a 139” en la presente descripción pretende representar una referencia a cada uno de los Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139) comprendidos en las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc IIIa, y/o IIIb, y descritos en las Tablas 2 y 4 de la presente descripción, individualmente o como grupo.

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 Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir,

Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 métodos de tratamiento (por ejemplo, métodos de tratamiento de una enfermedad mediada por CFTR o un método de tratamiento de fibrosis quística) usando una composición farmacéutica de la descripción (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y que opcionalmente 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 compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y que opcionalmente comprenden

además uno o más agentes moduladores de CFTR adicionales) para su uso en métodos de tratamiento, por ejemplo, de la fibrosis quística; y/o

- el uso de una composición farmacéutica (por ejemplo, una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto elegido de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y que opcionalmente 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. En algunas modalidades, "alrededor de" y "aproximadamente" significan dentro del 15 % de un valor o intervalo dado. . En algunas modalidades, "alrededor de" y "aproximadamente" significan dentro del 10 % de un valor o intervalo dado. . En algunas modalidades, "alrededor de" y "aproximadamente" significan dentro del 5 % 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; ACN), *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 descripción, el término "temperatura ambiente" o "temperatura ambiental" significa 15 °C a 30 °C.

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 una mutación, o un cambio en los nucleótidos de un gen, da lugar a una mutación en la proteína CFTR traducida a partir de ese gen, o a uno o varios cambios 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 de S. M. Berge, y otros:

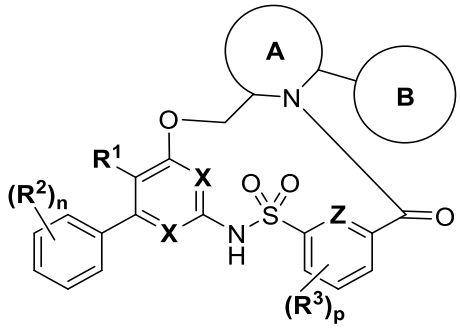
Acetato	Yoduro	Benzatina
Bencenosulfonato	Isetionato	Cloroprocaína
Benzoato	Lactato	Colina
Bicarbonato	Lactobionato	Dietanolamina
Bitartrato	Malato	Etilendiamina
Bromuro	Maleato	Meglumina
Edetato de calcio	Mandelato	Procaína
Camsilato	Mesilato	Aluminio
Carbonato	Metilbromuro	Calcio
Cloruro	Metilnitrato	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

Un aspecto de la descripción proporciona compuestos novedosos, incluidos compuestos de Fórmula I, tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. La Fórmula I abarca compuestos que caen dentro de la siguiente estructura:



(I),

tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores (es decir, sales de compuestos, tautómeros y derivados deuterados), en donde:

El Anillo A se selecciona de heterociclos de 7 y 8 miembros que contienen 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y N, en donde el Anillo A está sustituido con 0-4 grupos seleccionados de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4);
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo de 4 a 6 miembros);
- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-4 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

en donde dos sustituyentes del Anillo A tomados junto con los átomos a los que están unidos pueden formar un anillo seleccionado de cicloalquilo C_3-C_6 (además sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4 y alcoxi C_1-C_4);

El Anillo B es un grupo heteroarilo de 9-12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el Anillo B está sustituido por 1-4 grupos seleccionados de:

- alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_3 y OH);

- cicloalquilo C_3-C_6, sustituido con 0-3 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de alcoxi C_1-C_3 y halógeno),
  - OH, y
  - halógeno;
- halógeno; y
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

cada X se selecciona independientemente de CH y N;

Z se selecciona de CH y N;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5 y alcoxi C_1-C_5 (sustituido opcionalmente con 0-5 halógenos);

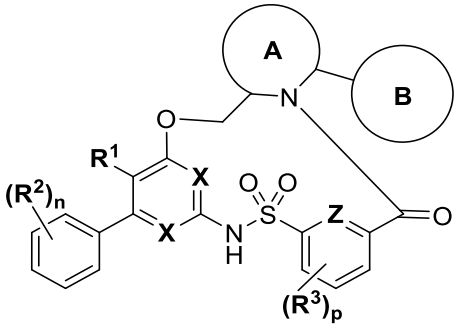
cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_5 (sustituido con 0-5 halógenos), OH y halógenos;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

n es un número entero seleccionado de 2 a 5; y

p es un número entero seleccionado de 0 a 3.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula I′:



(I′),

tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores (es decir, sales de compuestos, tautómeros y derivados deuterados), en donde:

El Anillo A se selecciona de heterociclos de 7 y 8 miembros que contienen 0-2 heteroátomos adicionales seleccionados de O y N, en donde el Anillo A está sustituido con 0-2 grupos seleccionados de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo C_4-C_6);

- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

El Anillo B es un grupo heteroarilo de 9-12 miembros que contiene 1-4 heteroátomos seleccionados de N, O y S, en donde el Anillo B está sustituido por 1-4 grupos seleccionados de:

- alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_1-C_3 y OH);
- cicloalquilo C_3-C_6, sustituido con 0-3 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_6 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de: alcoxi C_1-C_3 y halógeno);
  - OH; y
  - halógeno;
- halógeno; y
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

cada X se selecciona independientemente de CH y N;

Z se selecciona de CH y N;

R^1 se selecciona de hidrógeno, halógeno, alquilo C_1-C_5, haloalquilo C_1-C_5 y alcoxi C_1-C_5 (sustituido con 0-5 halógenos);

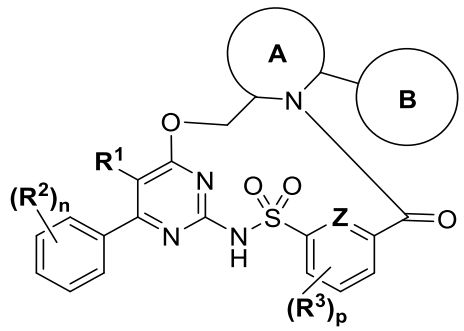
cada R^2 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_5, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

cada R^3 se selecciona independientemente de alquilo C_1-C_3, alcoxi C_1-C_3, OH, y halógeno;

n es un número entero seleccionado de 2 a 5; y

p es un número entero seleccionado de cero a 3.

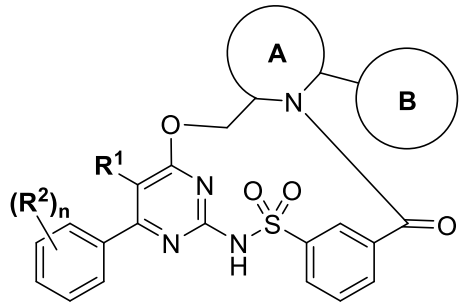
La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula Ia:



(Ia),

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′.

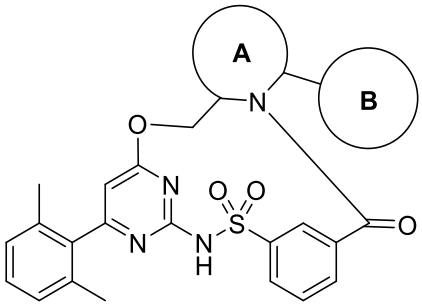
La Fórmula I también incluye compuestos de Fórmula Ib:



(Ib),

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′.

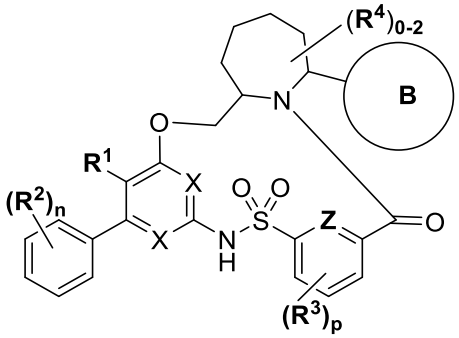
La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula Ic:



(Ic),

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′.

Un aspecto de la descripción proporciona compuestos novedosos, que incluyen compuestos de Fórmula II, tautómeros de estos, 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:



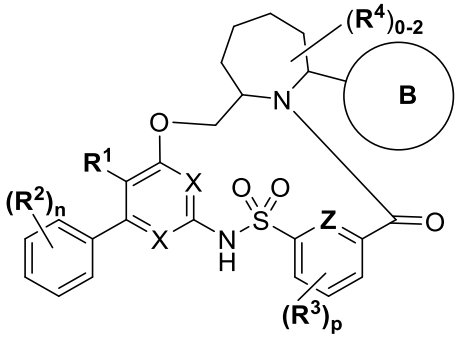
(II),

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo C_3-C_6);
- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

y en donde todas las demás variables son las definidas para la Fórmula I′.

La Fórmula I incluye, además, compuestos de Fórmula II:



(II),

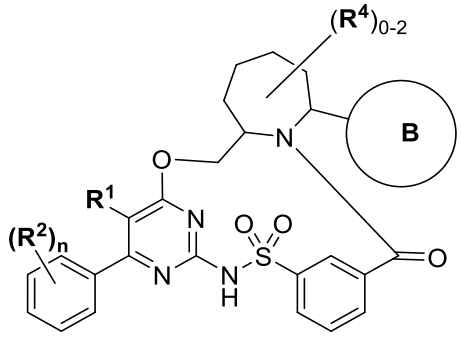
tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 se selecciona de:

- cicloalquilo C_3-C_6 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de alquilo C_1-C_4),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2, oxo y heterociclo C_4-C_6);

- alcoxi C_1-C_4 (sustituido con 0-2 grupos seleccionados entre cicloalquilo C_3-C_6, halógeno, OH, NH_2 y oxo);
- heterociclo de 5 y 6 miembros;
- OH;
- NH_2; y
- oxo;

y en donde todas las demás variables son las definidas para la Fórmula I′.

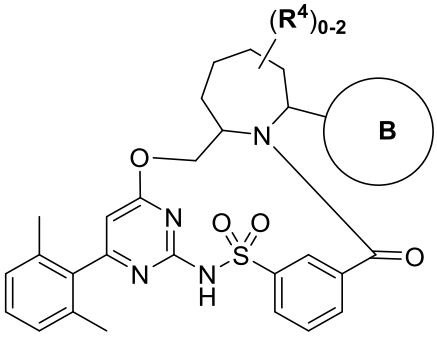
Fórmulas I y II también incluyen compuestos de Fórmula IIa:



(IIa),

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

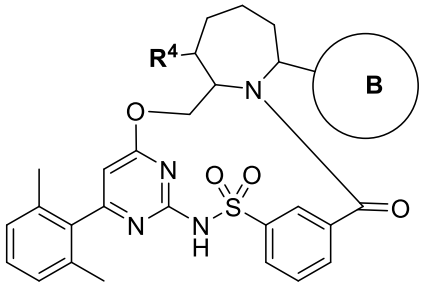
Fórmulas I y II también incluyen compuestos de Fórmula IIb:



(IIb),

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

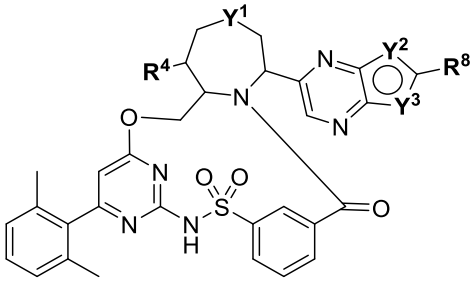
Fórmulas I y II también incluyen compuestos de Fórmula IIc:



(IIc),

tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde R^4 es como se define para la Fórmula II, y en donde todas las demás variables son como se definen para la Fórmula I′.

Fórmulas I y II también incluyen compuestos de Fórmula IIIa:



(IIIa),

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

Y^1 se selecciona de O y -CH_2-;

Y^2 se selecciona de NR^9 y CH;

Y^3 se selecciona de O y CH;

R^4 se selecciona de:

alquilo C_1-C_4 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno y ciclopropilo);

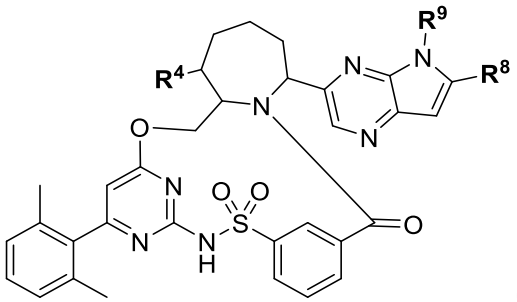
alcoxi C_1-C_4; y

cicloalquilo C_3-C_4; y

R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3-C_4, cada uno de los cuales se sustituye con grupos trifluorometilo 0-1 y, si R^9 está presente, R^9 es metilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros, sustituido con grupos 0-2 metilo.

Fórmulas I y II también incluyen compuestos de Fórmula IIIb:



(IIIb),

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

R^4 se selecciona de:

alquilo C_1-C_4 (sustituido con 0-3 grupos seleccionados de halógeno y ciclopropilo);

alcoxi C_1-C_4; y

cicloalquilo C_3-C_4; y

R^8 se selecciona de alquilo C_3 y cicloalquilo C_3-C_4, cada uno de los cuales se sustituye con grupos trifluorometilo 0-1 y R^9 es metilo; o

R^8 y R^9 se toman juntos para formar un anillo heterocíclico de cinco miembros, sustituido con grupos 0-2 metilo.

En algunas modalidades de Fórmula I, el Anillo A se selecciona de azepano o azocano, en donde un grupo CH_2 se reemplaza opcionalmente por un átomo O, y en donde el Anillo A se sustituye por 0-2 grupos seleccionados de:

- cicloalquilo C_3 o C_4 (sustituido con grupos metilo 0-1),
- alquilo C_1-C_5 (sustituido con 0-1 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_4); y
- alcoxi C_1-C_3 (sustituido con 0-1 grupos seleccionados de cicloalquilo C_3-C_4);

El Anillo B es un grupo heteroarilo de 9-12 miembros que contiene 2-4 heteroátomos independientemente seleccionados de N y O, en donde el Anillo B está sustituido por 1-3 grupos seleccionados de:

- alquilo C_1-C_4, sustituido con 0-3 grupos seleccionados de:
  - OMe,
  - halógeno, y
  - OH;
- cicloalquilo C_3-C_4, sustituido con 0-1 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1 y C_2 (sustituido con 0-3 átomos de halógeno) y

- CH_2OCH_3;
- halógeno; y
- heterociclo de 6 miembros;

X es N;

Z se selecciona de CH y N;

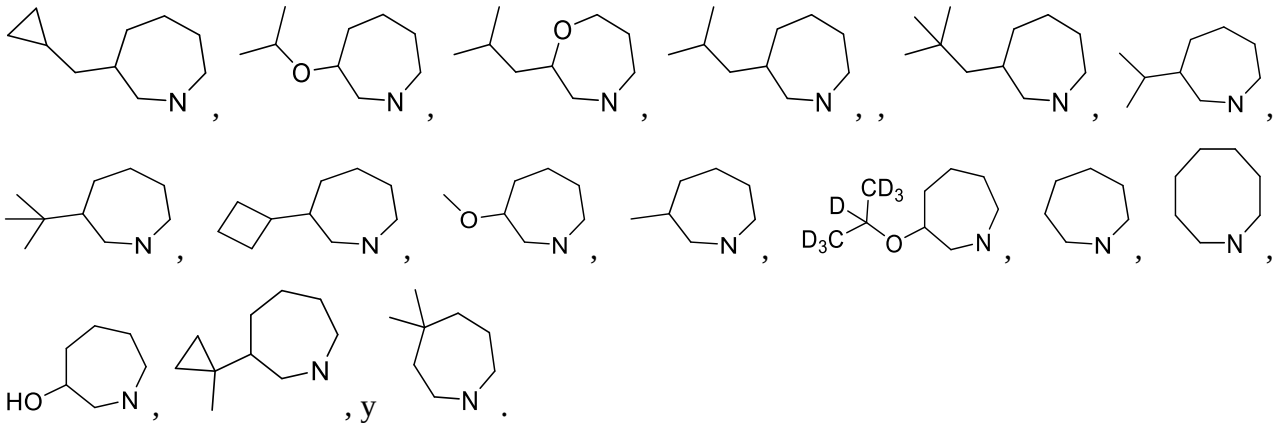
R^1 se selecciona de H, CH_3, OCH_3, y F;

cada R^2 es CH_3;

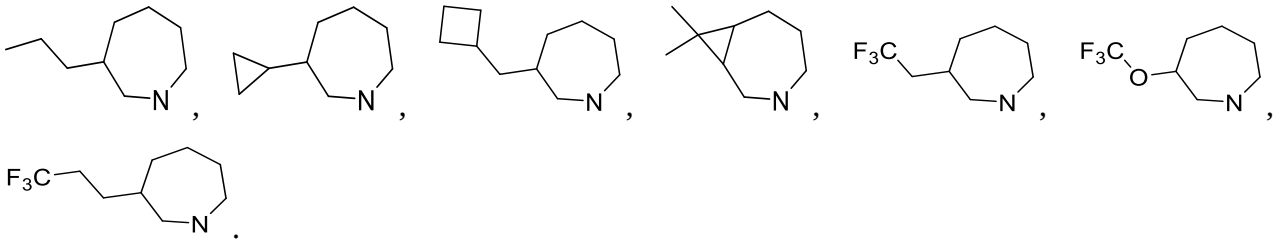
n es 2; y

p es cero y R^3 está ausente.

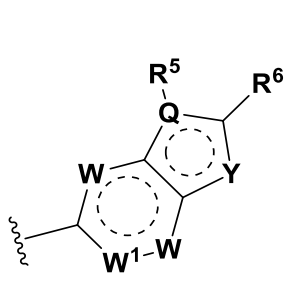
En algunas modalidades, el Anillo A en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, se selecciona de:

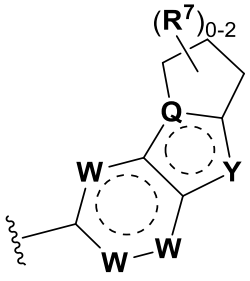


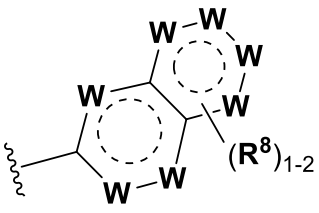
En algunas modalidades, el Anillo A en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, se selecciona de:



En algunas modalidades, el Anillo B en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb se selecciona de:



,


, y


, en donde:

Q se selecciona de C y N;

cada W se selecciona independientemente de CH y N,

W^1 se selecciona de N, CH y CF;

Y se selecciona de N, NR, O, S y CR;

en donde el Anillo B contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno;

R se selecciona de H y alquilo C_1-C_3 (sustituido con 0-1 grupos seleccionados de alcoxi C_1-C_3 y OH);

R^5 se selecciona de H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3 y C_4;

R^6 se selecciona de:

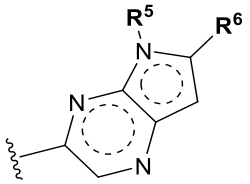
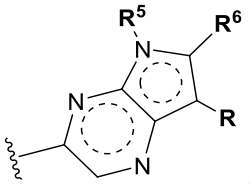
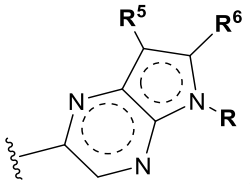
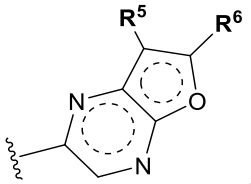
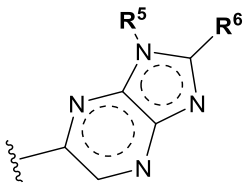
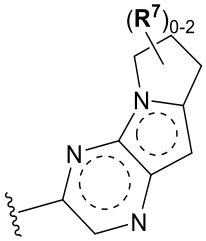
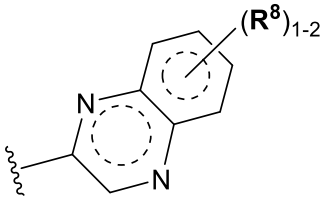
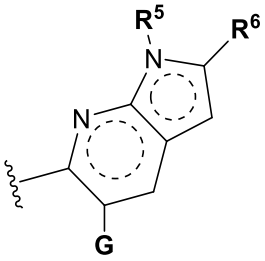
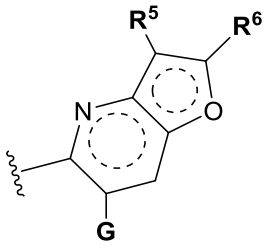
- H,
- alquilo C_1-C_5,
- haloalquilo C_1-C_5,
- cicloalquilo C_3 y C_4, sustituido con 0-1 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_4,
  - CH_2OCH_3, y
  - haloalquilo C_1-C_3;
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

R^7 se selecciona de alquilo C_1-C_3; y

R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_4;

y en donde tanto R^5 como R^6 no son hidrógeno.

En algunas modalidades, el Anillo B en el compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb se selecciona de:

, en donde:

R se selecciona de H y C_1-C_3 (alquilo sustituido con 0-1 grupos seleccionados de alcoxi C_1-C_3 y OH);

R^5 se selecciona de H, alquilo C_1-C_4 y cicloalquilo C_3 y C_4;

R^6 se selecciona de:

- H,
- alquilo C_1-C_5,
- haloalquilo C_1-C_5,
- cicloalquilo C_3 y C_4, sustituido con 0-1 grupos seleccionados de:
  - alquilo C_1-C_4,
  - CH_2OCH_3, y
  - haloalquilo C_1-C_3;
- heterociclo de 5 y 6 miembros;

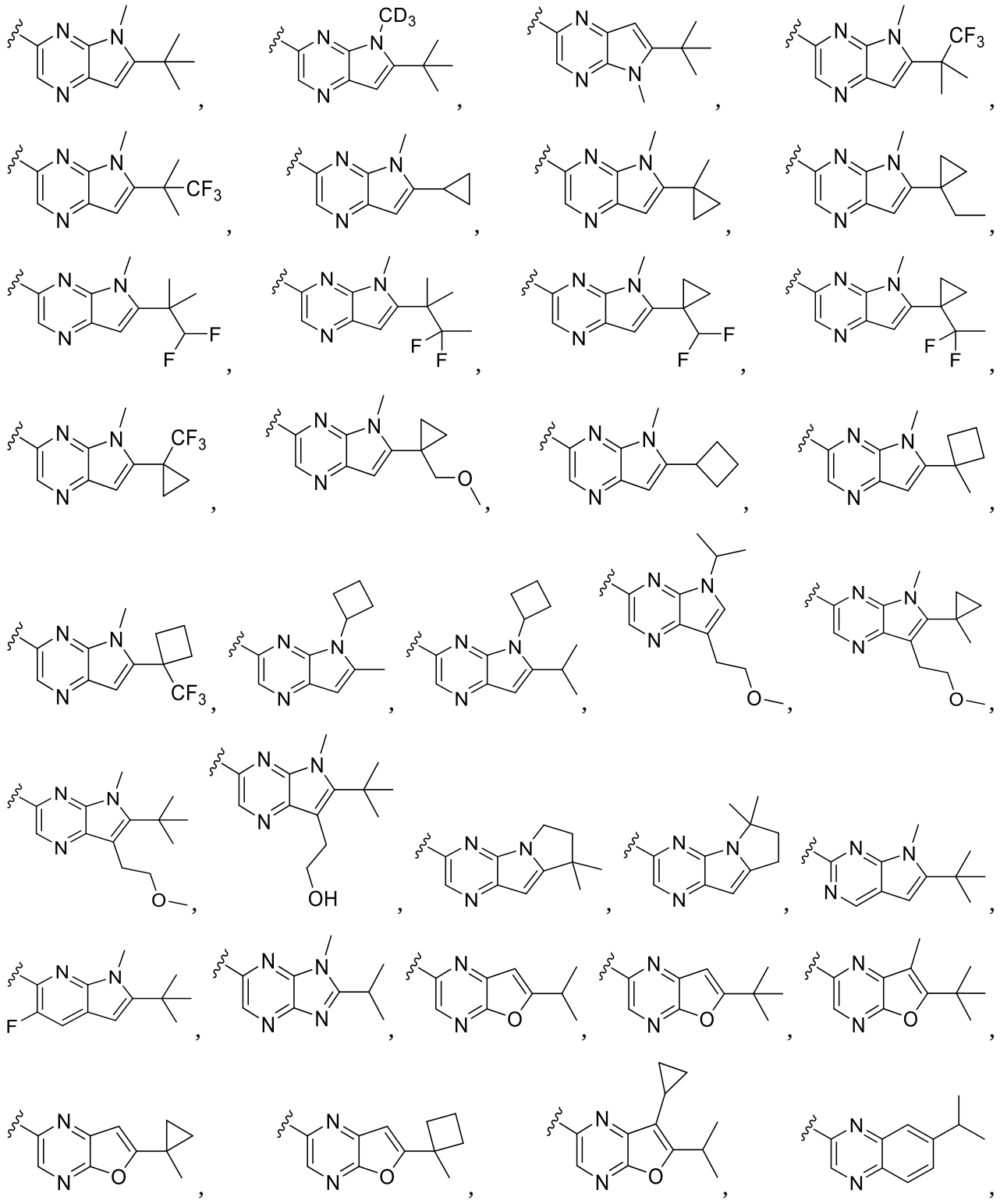
R^7 se selecciona de alquilo C_1-C_3;

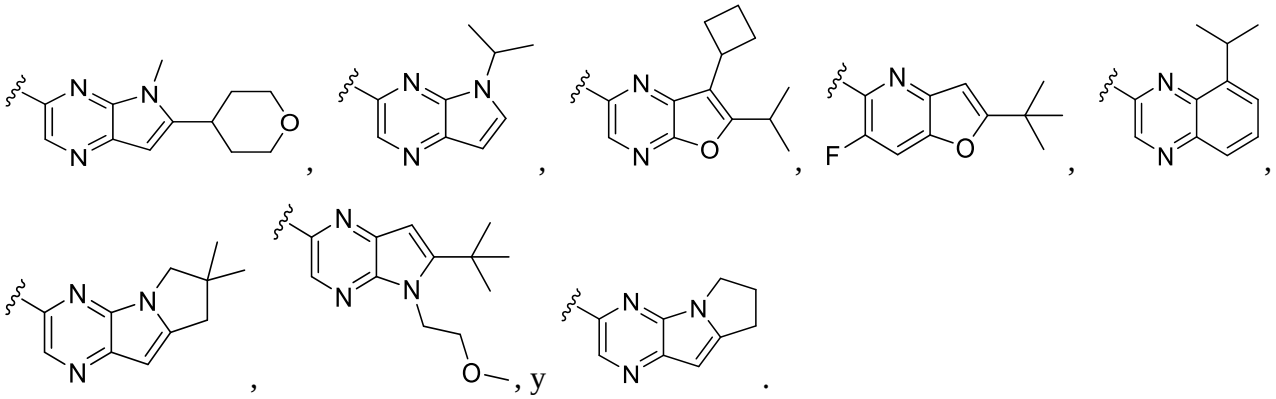
R^8 se selecciona de alquilo C_1-C_4; y

G se selecciona de halógenos;

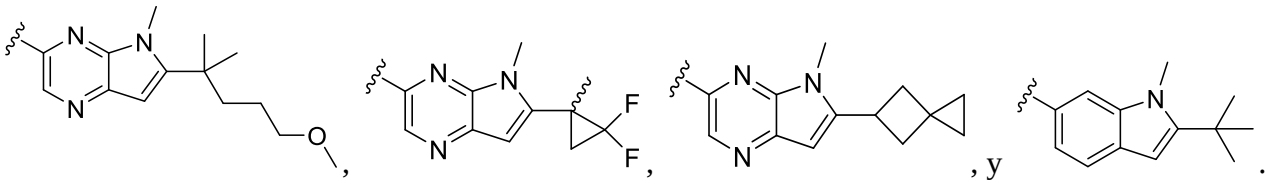
y en donde R, R^5 y R^6 no son todos simultáneamente hidrógeno, R^5 y R^6 no son simultáneamente hidrógeno cuando R no está presente, y R^6 no es hidrógeno cuando R y R^5 no están presentes.

En algunas modalidades, el Anillo B en el compuesto, tautómeros, derivados deuterados o sales de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb se selecciona de:



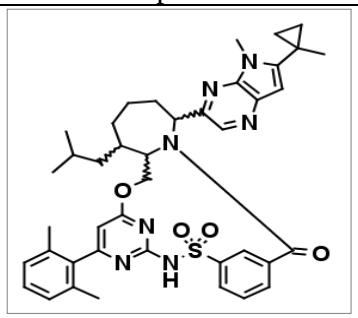
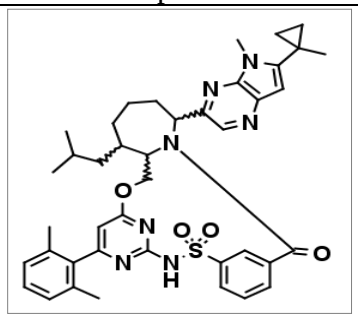
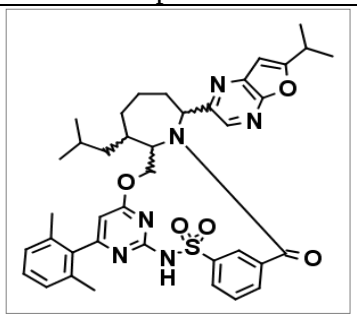
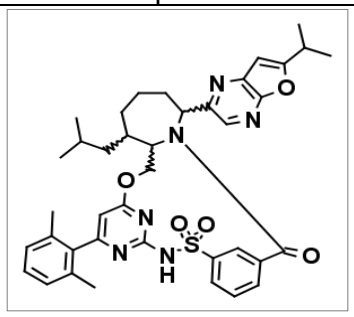
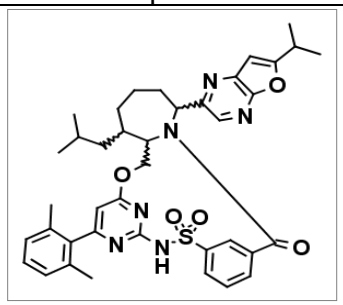
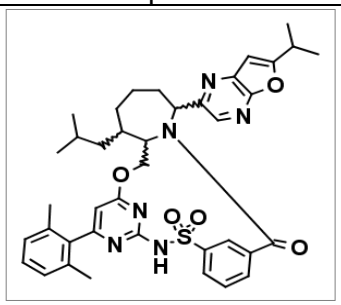


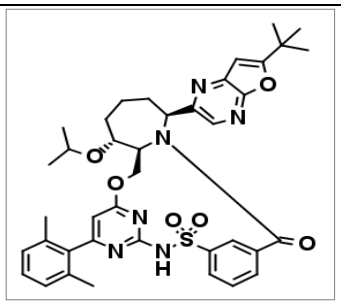
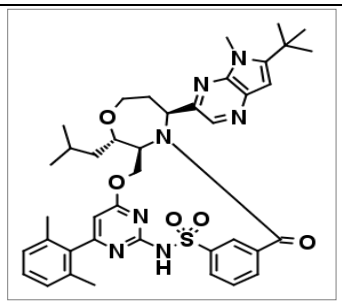
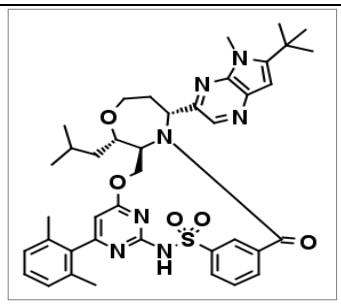
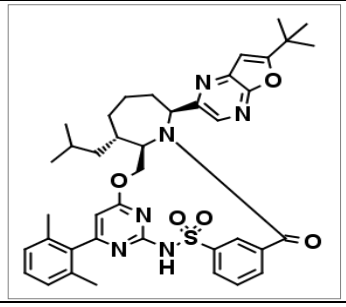
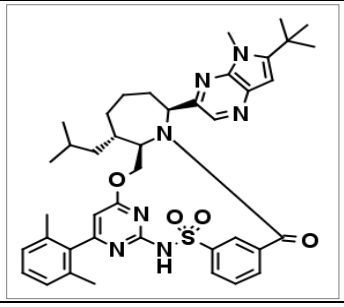
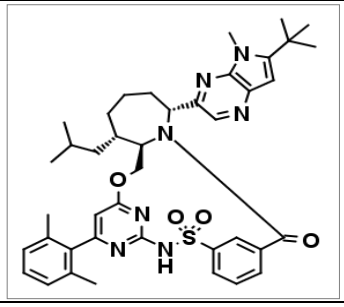
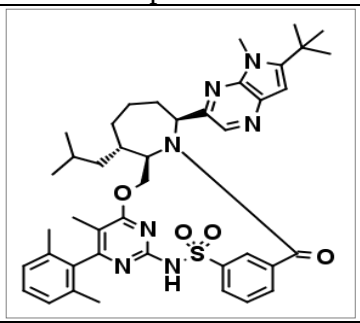
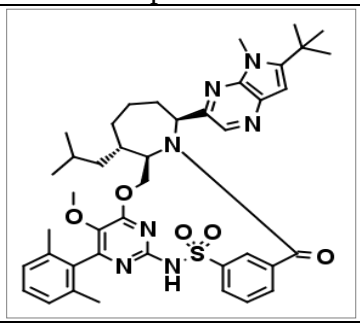
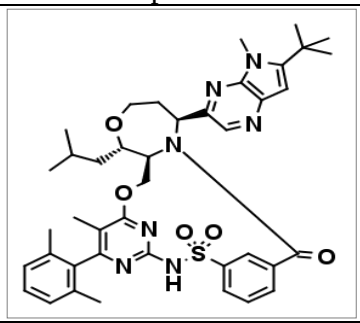
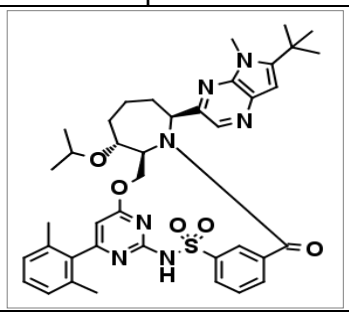
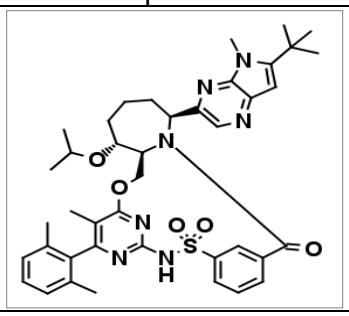
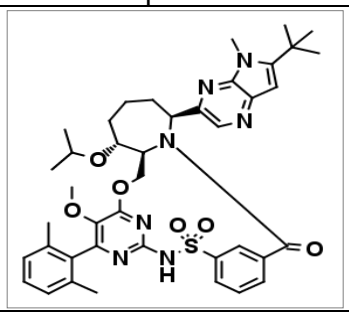
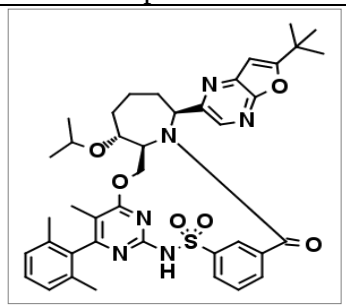
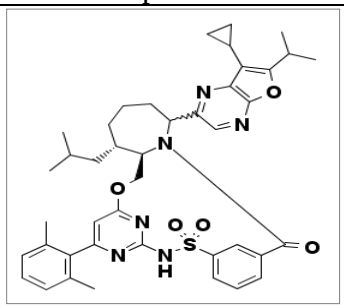
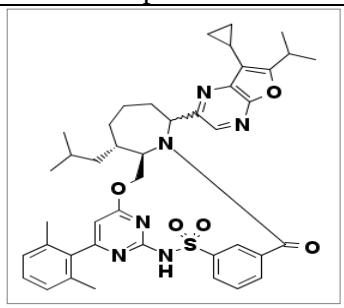
En algunas modalidades, el Anillo B en los compuestos, tautómeros, derivados deuterados o sales de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb se selecciona de:

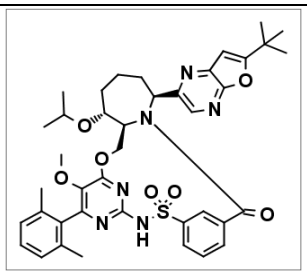
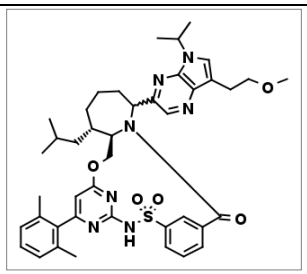
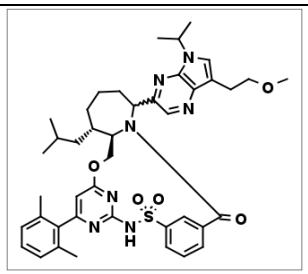
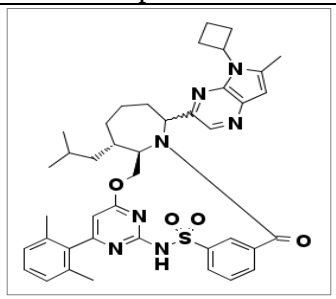
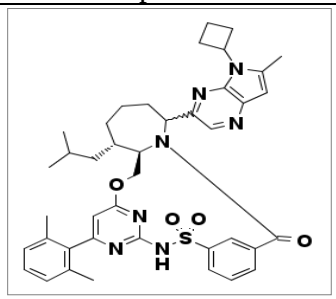
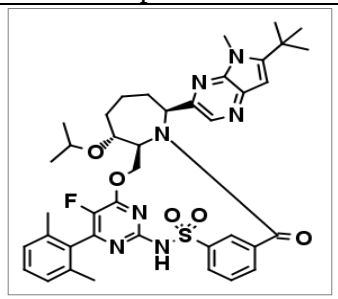
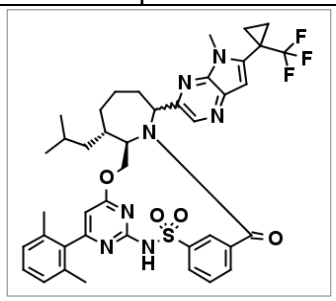
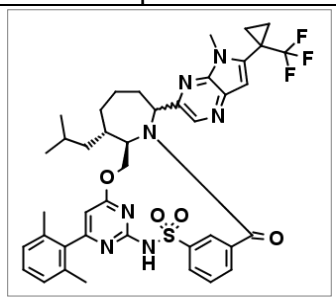
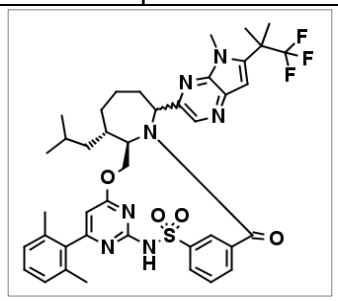
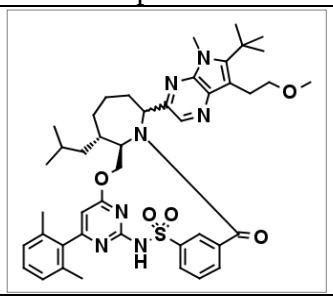
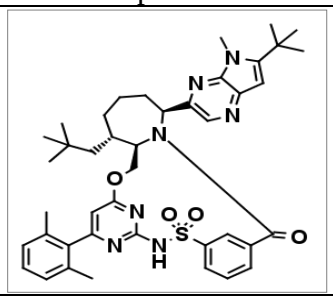
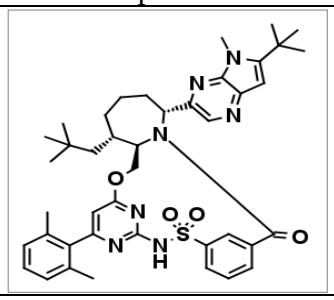
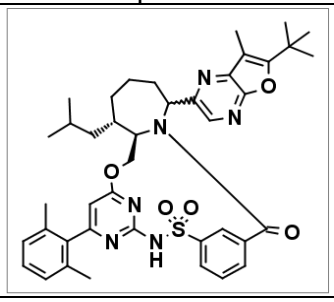
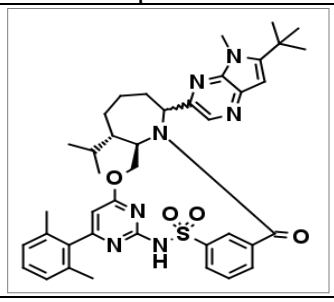
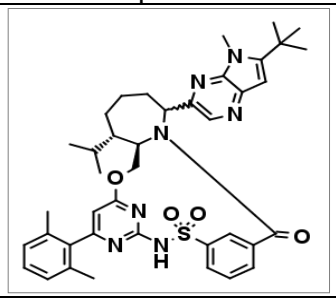


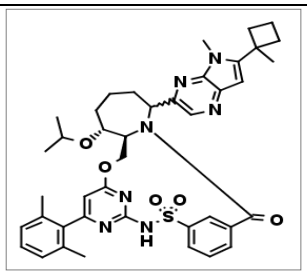
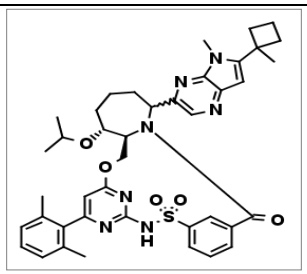
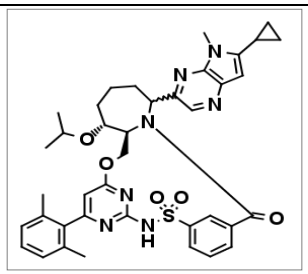
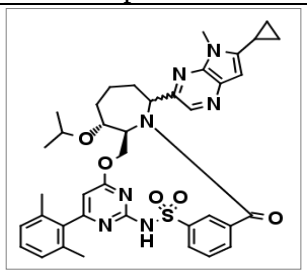
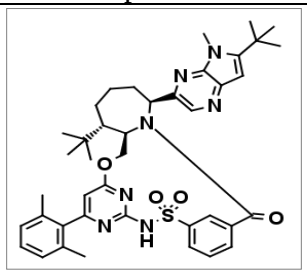
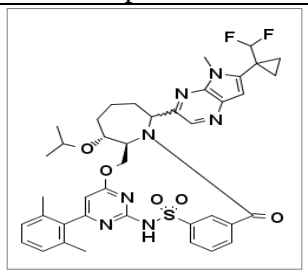
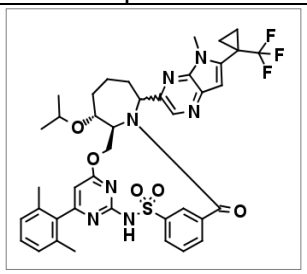
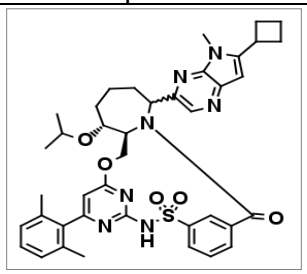
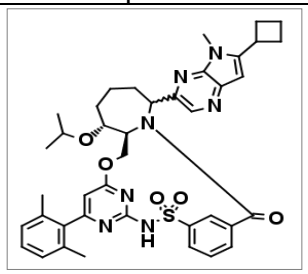
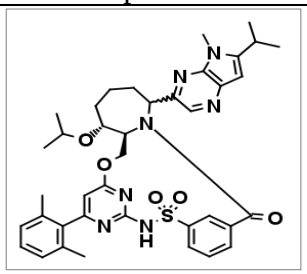
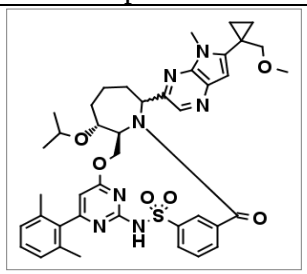
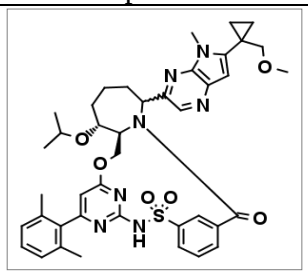
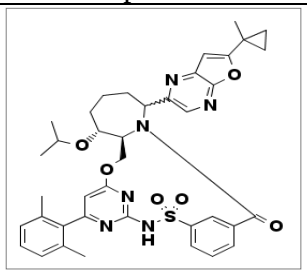
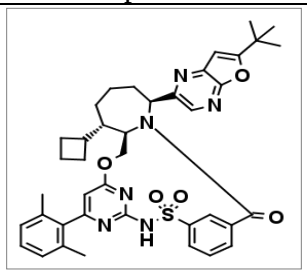
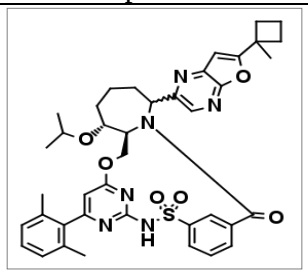
En algunas modalidades, los compuestos de Fórmulas I o I′ se eligen de los Compuestos 1 a 107, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

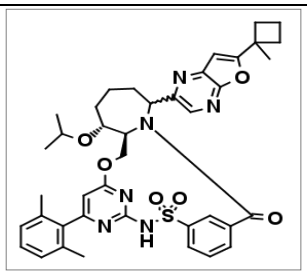
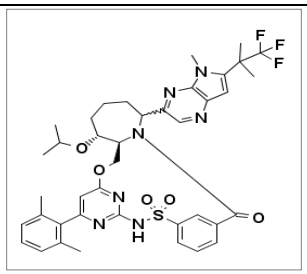
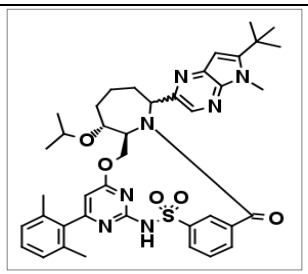
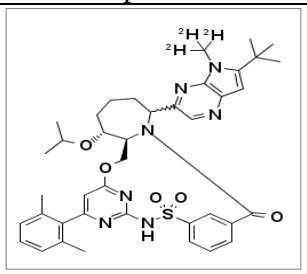
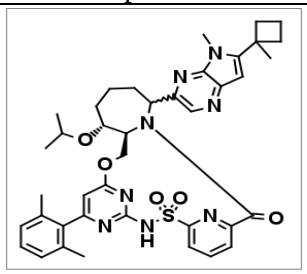
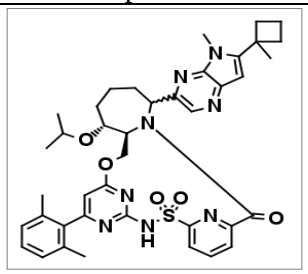
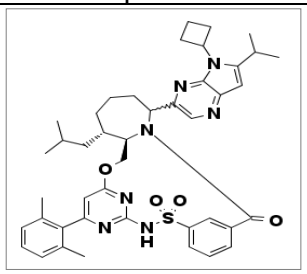
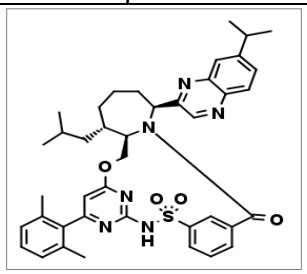
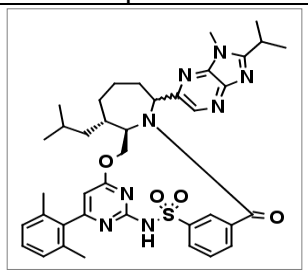
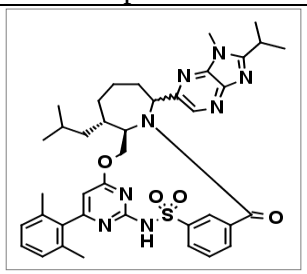
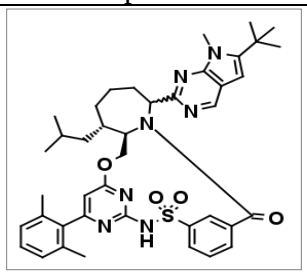
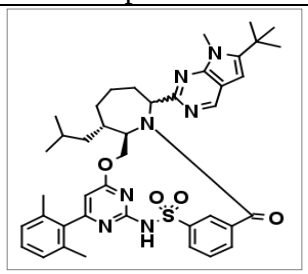
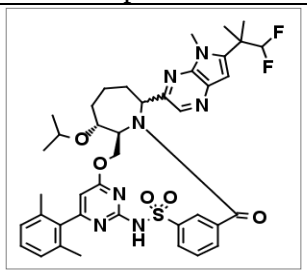
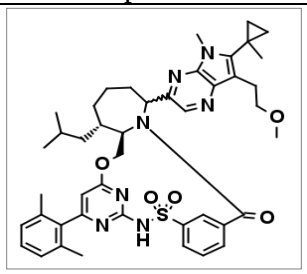
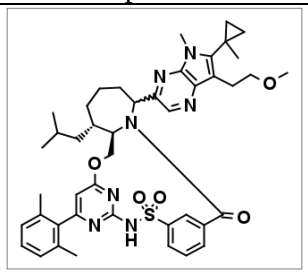
Tabla 2. Estructuras de los Compuestos 1 a 107

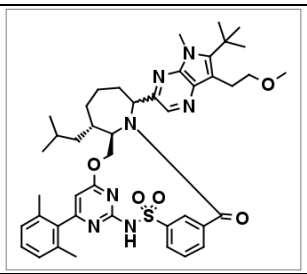
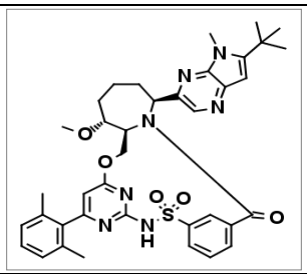
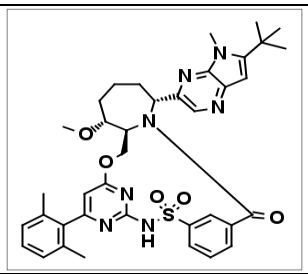
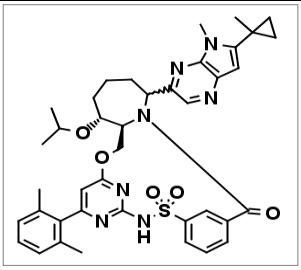
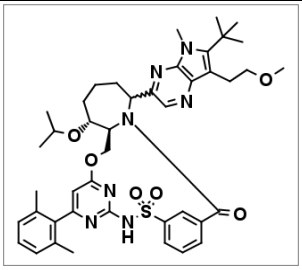
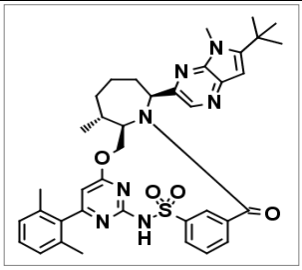
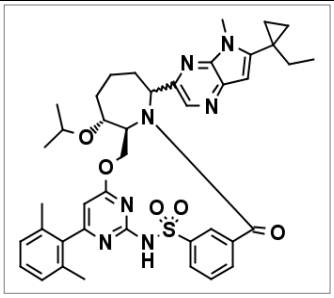
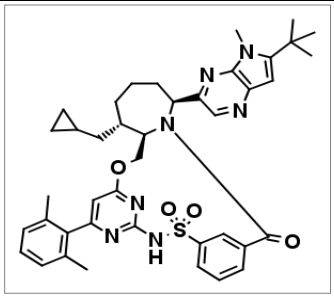
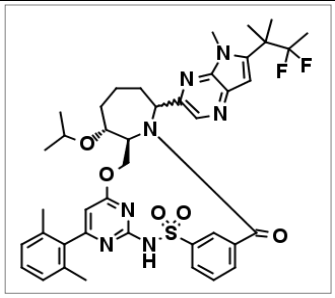
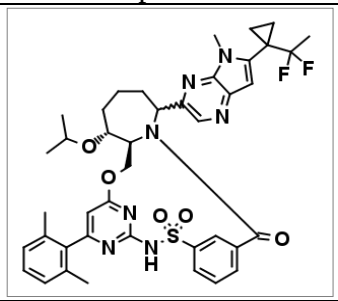
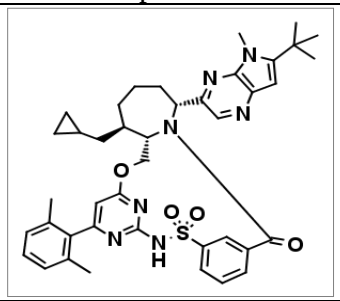
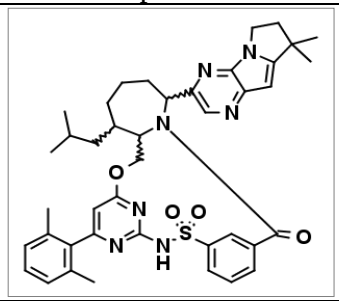
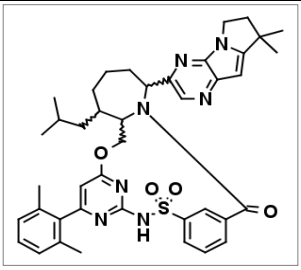
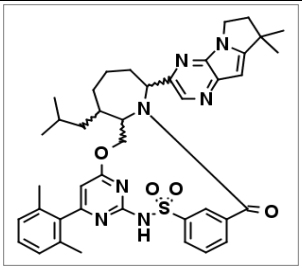
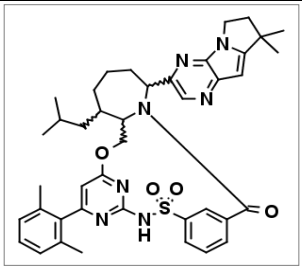
Compuesto 1	Compuesto 2	Compuesto 3
 Enantiómero 1	 Enantiómero 2	 Enantiómero 1
Compuesto 4	Compuesto 5	Compuesto 6
 Enantiómero 2	 Enantiómero 3	 Enantiómero 4
Compuesto 7	Compuesto 8	Compuesto 9

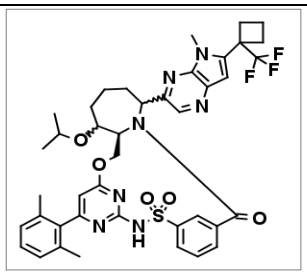
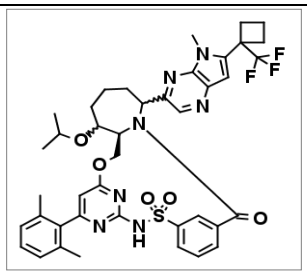
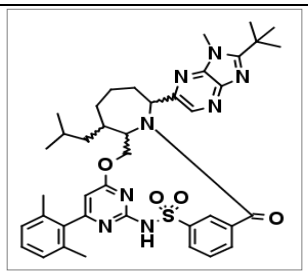
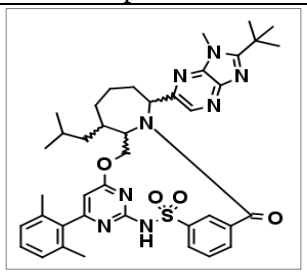
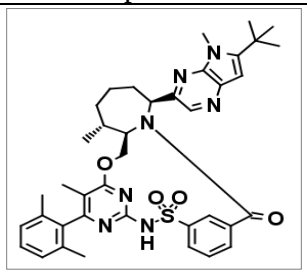
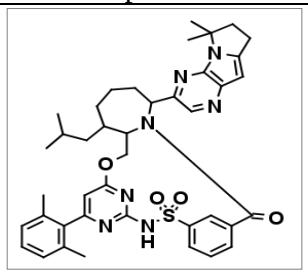
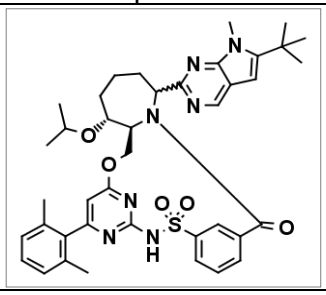
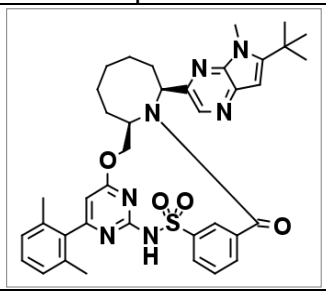
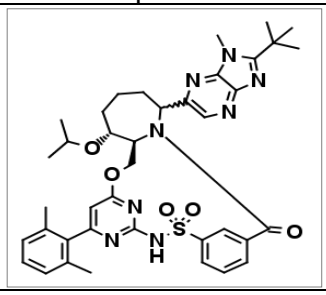
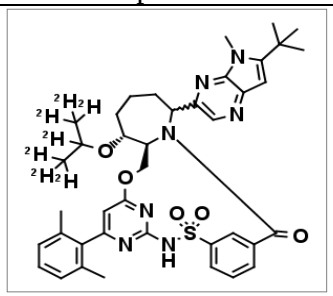
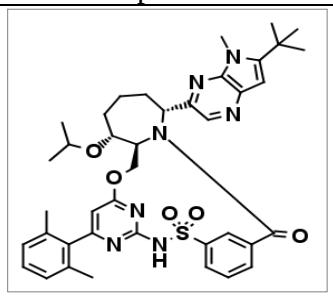
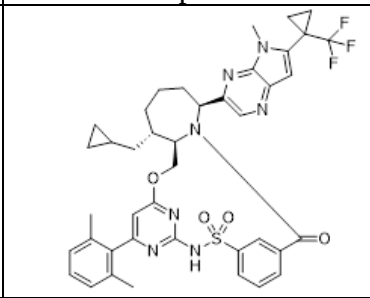
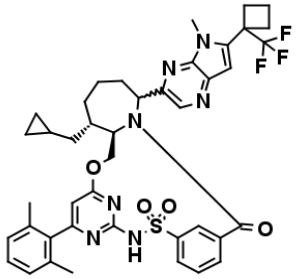
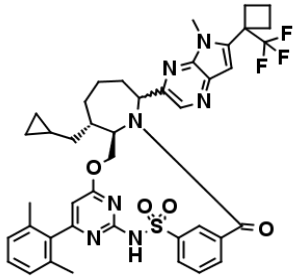
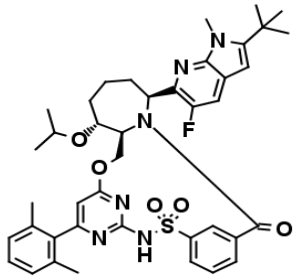
		
Compuesto 10	Compuesto 11	Compuesto 12
		
Compuesto 13	Compuesto 14	Compuesto 15
		
Compuesto 16	Compuesto 17	Compuesto 18
		
Compuesto 19	Compuesto 20	Compuesto 21
		
Compuesto 22	Compuesto 23	Compuesto 24

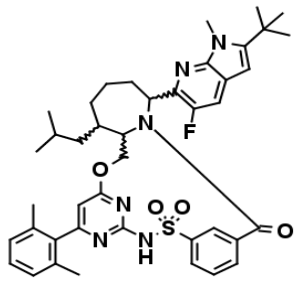
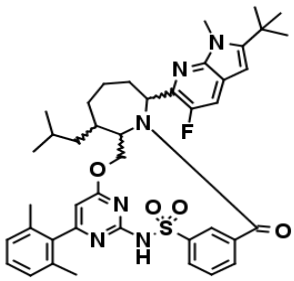
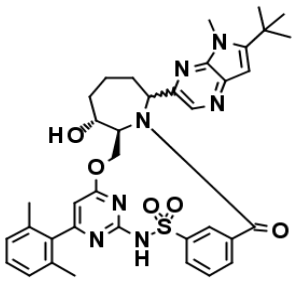
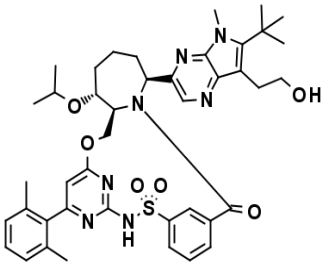
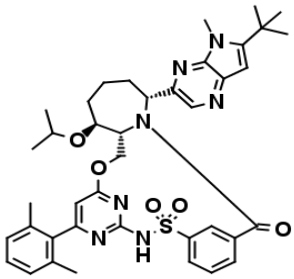
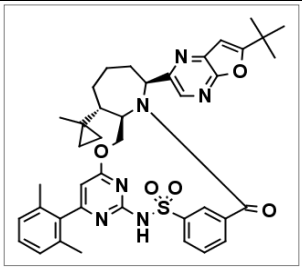
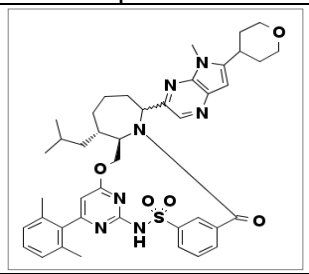
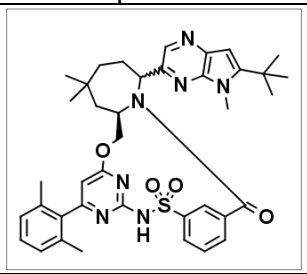
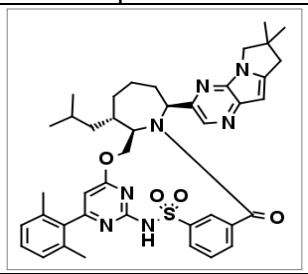
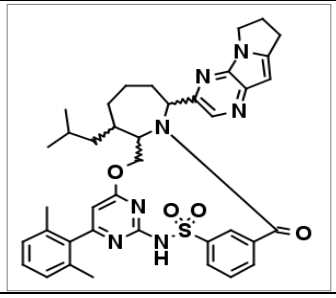
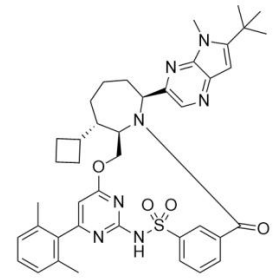
	 Diastereómero 1	 Diastereómero 2
Compuesto 25	Compuesto 26	Compuesto 27
 Diastereómero 1	 Diastereómero 2	
Compuesto 28	Compuesto 29	Compuesto 30
 Diastereómero 1	 Diastereómero 2	
Compuesto 31	Compuesto 32	Compuesto 33
		
Compuesto 34	Compuesto 35	Compuesto 36
		
Compuesto 37	Compuesto 38	Compuesto 39

 Diastereómero 1	 Diastereómero 2	 Diastereómero 1
Compuesto 40	Compuesto 41	Compuesto 42
 Diastereómero 2		
Compuesto 43	Compuesto 44	Compuesto 45
	 Diastereómero 1	 Diastereómero 2
Compuesto 46	Compuesto 47	Compuesto 48
	 Diastereómero 1	 Diastereómero 2
Compuesto 49	Compuesto 50	Compuesto 51
		 Diastereómero 1
Compuesto 52	Compuesto 53	Compuesto 54

 Diastereómero 2		
Compuesto 55	Compuesto 56	Compuesto 57
	 Diastereómero 1	 Diastereómero 2
Compuesto 58	Compuesto 59	Compuesto 60
		 Diastereómero 1
Compuesto 61	Compuesto 62	Compuesto 63
 Diastereómero 2	 Diastereómero 1	 Diastereómero 2
Compuesto 64	Compuesto 65	Compuesto 66
	 Diastereómero 2	 Diastereómero 1
Compuesto 67	Compuesto 68	Compuesto 69

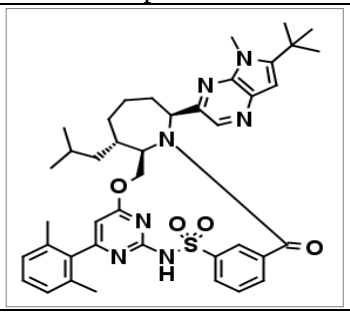
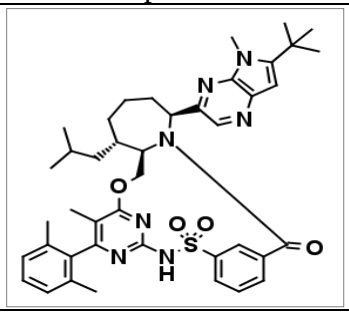
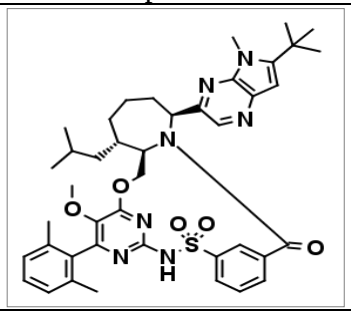
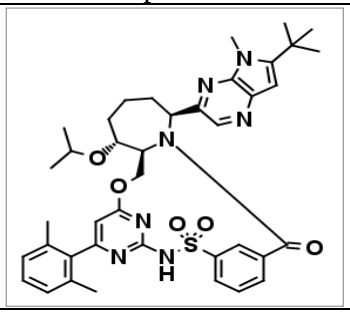
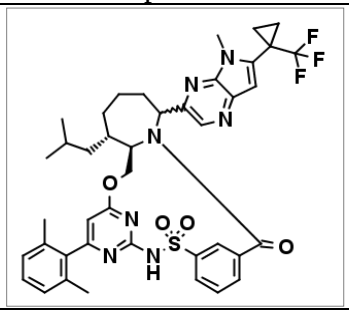
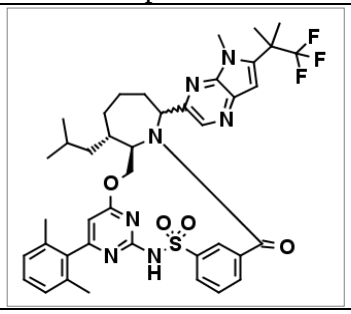
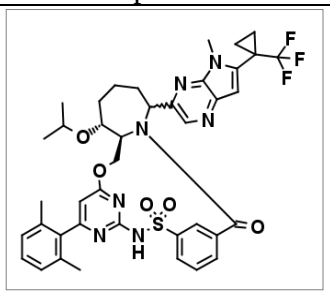
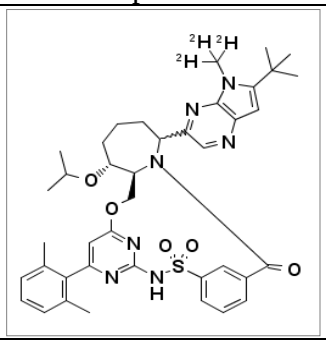
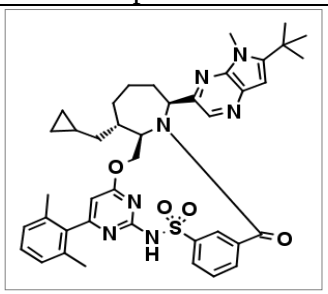
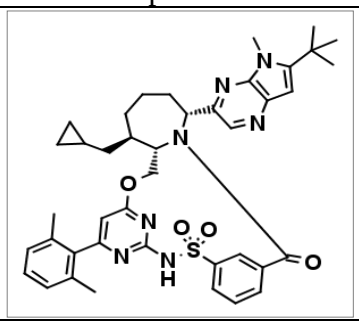
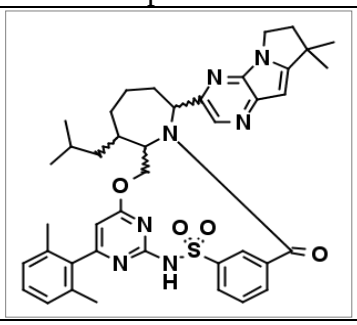
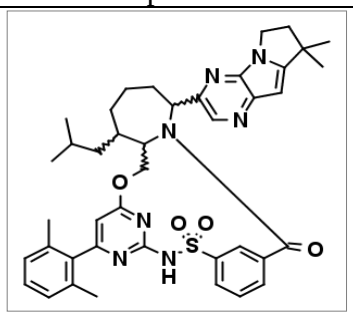
		
Compuesto 70	Compuesto 71	Compuesto 72
		 Diastereómero 1
Compuesto 73	Compuesto 74	Compuesto 75
 Diastereómero 2		
Compuesto 76	Compuesto 77	Compuesto 78
		
Compuesto 79	Compuesto 80	Compuesto 81
	 (4*R*,8*S*,9*R*) o (4*S*,8*R*,9*S*) Enantiómero 3	 (4*S*,8*R*,9*S*) o (4*R*,8*S*,9*R*) Enantiómero 4
Compuesto 82	Compuesto 83	Compuesto 84

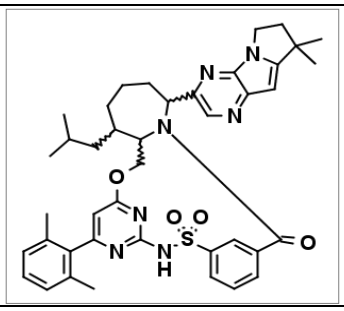
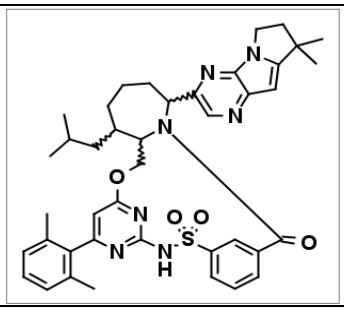
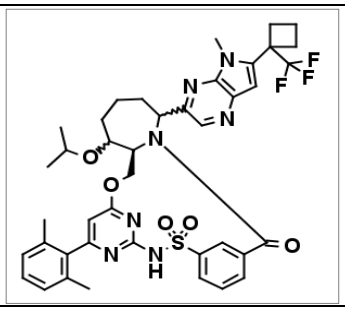
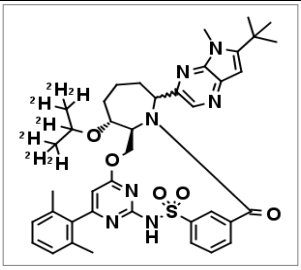
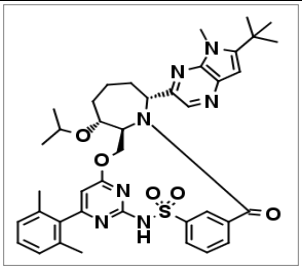
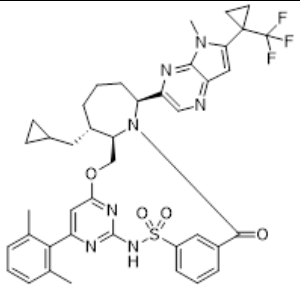
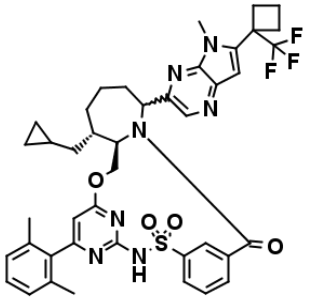
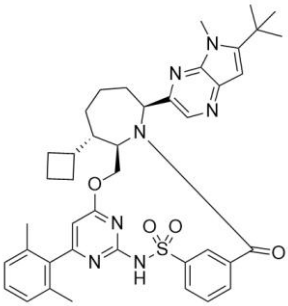
		 Diastereómero 1
Compuesto 85	Compuesto 86	Compuesto 87
 Diastereómero 2		
Compuesto 88	Compuesto 89	Compuesto 90
		
Compuesto 91	Compuesto 92	Compuesto 93
		
Compuesto 94	Compuesto 95	Compuesto 96
 Diastereómero 1	 Diastereómero 2	
Compuesto 97	Compuesto 98	Compuesto 99

		
(4*S*,8*S*,9*R*) o (4*R*,8*R*,9*S*) Enantiómero 1	(4*R*,8*R*,9*S*) o (4*S*,8*S*,9*R*) Enantiómero 2	
Compuesto 100	Compuesto 101	Compuesto 102
		
Compuesto 103	Compuesto 104	Compuesto 105
		
Compuesto 106	Compuesto 107	
		

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I o I′ se eligen de la Tabla 3.

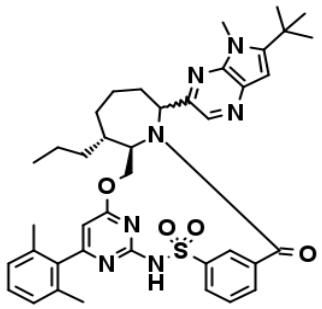
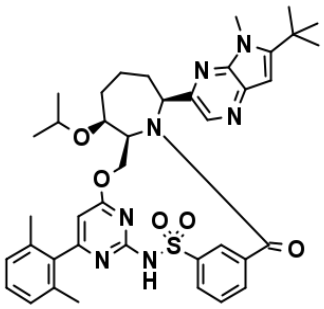
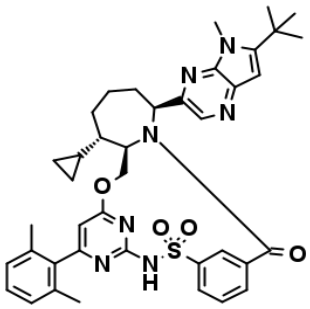
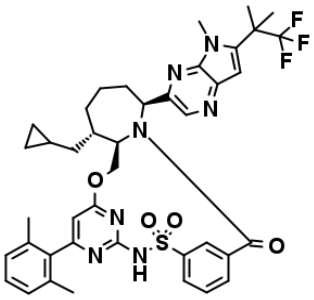
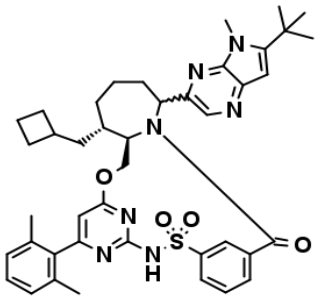
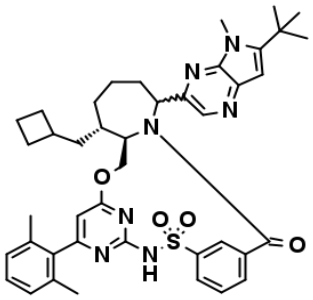
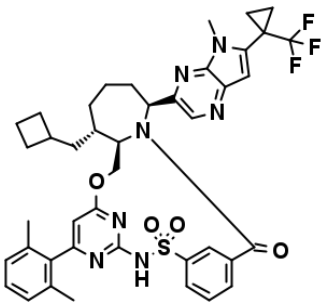
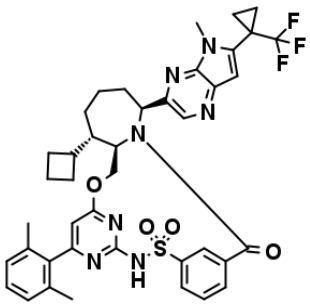
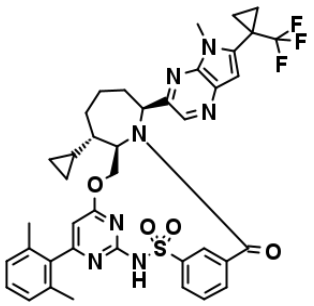
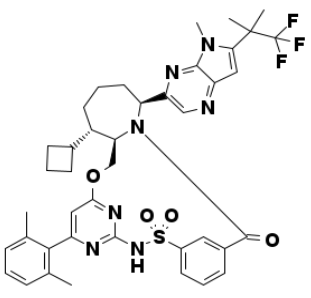
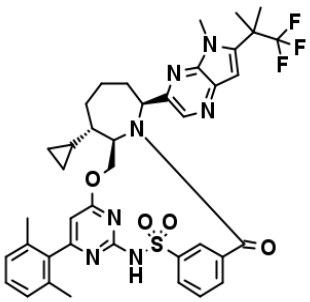
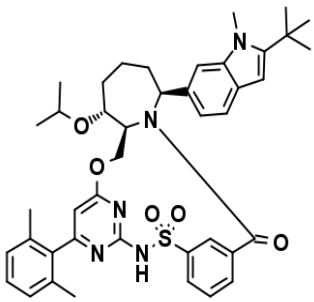
Tabla 3.

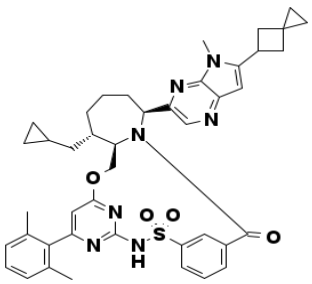
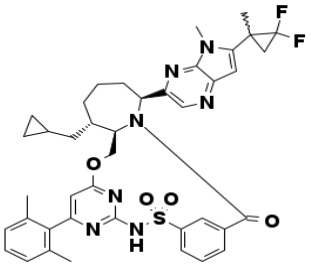
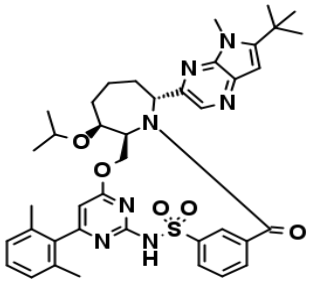
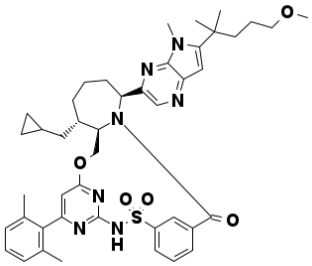
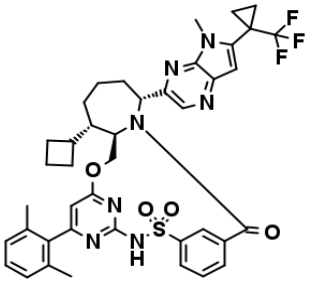
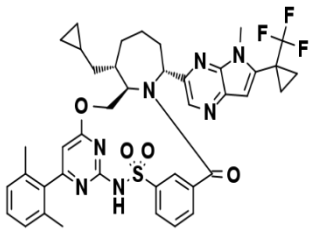
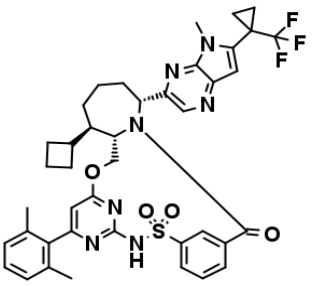
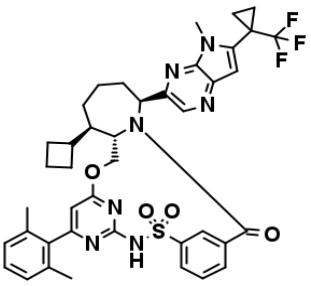
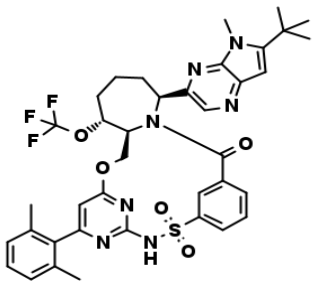
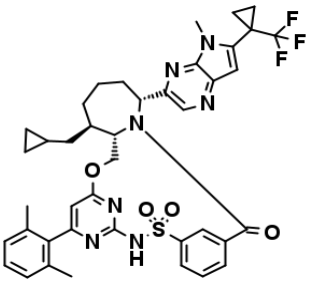
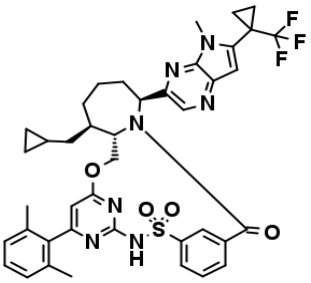
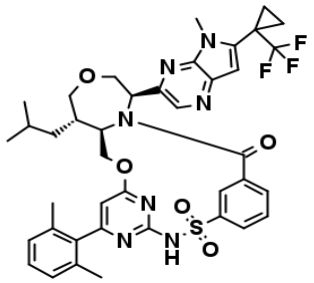
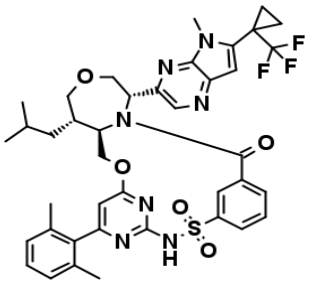
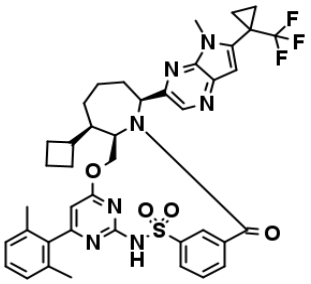
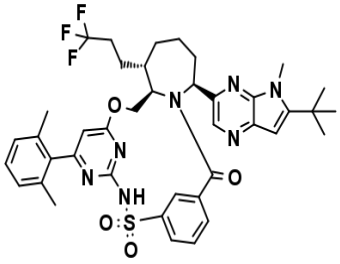
Compuesto 11	Compuesto 13	Compuesto 14
		
Compuesto 16	Compuesto 29	Compuesto 30
		
Compuesto 43	Compuesto 55	Compuesto 74
		
Compuesto 77	Compuesto 78	Compuesto 79
		
Compuesto 80	Compuesto 81	Compuesto 83

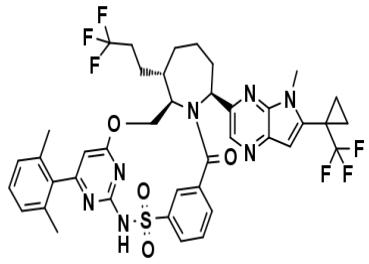
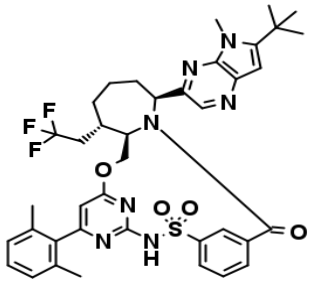
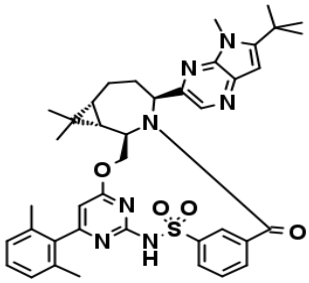
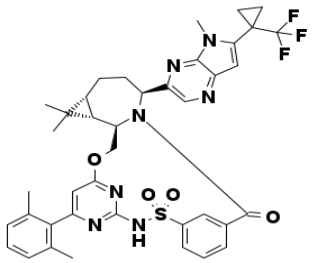
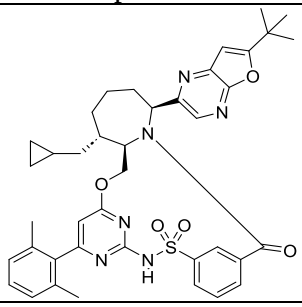
		
Compuesto 91	Compuesto 92	Compuesto 93
		
Compuesto 95	Compuesto 107	
		
Diastereómero 2		

En algunas modalidades, los compuestos de Fórmula I o I′ se eligen de los Compuestos 108 a 139, tautómeros de esos compuestos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Tabla 4. Estructuras de los Compuestos 108 a 139

Compuesto 108	Compuesto 109	Compuesto 110
		
Compuesto 111	Compuesto 112	Compuesto 113
		
Compuesto 114	Compuesto 115	Compuesto 116
		
Compuesto 117	Compuesto 118	Compuesto 119
		
Compuesto 120	Compuesto 121	Compuesto 122

		
Compuesto 123	Compuesto 124	Compuesto 125
		
Compuesto 126	Compuesto 127	Compuesto 128
		
Compuesto 129	Compuesto 130	Compuesto 131
		
Compuesto 132	Compuesto 133	Compuesto 134
		
Compuesto 135	Compuesto 136	Compuesto 137

		
Compuesto 138	Compuesto 139	
		

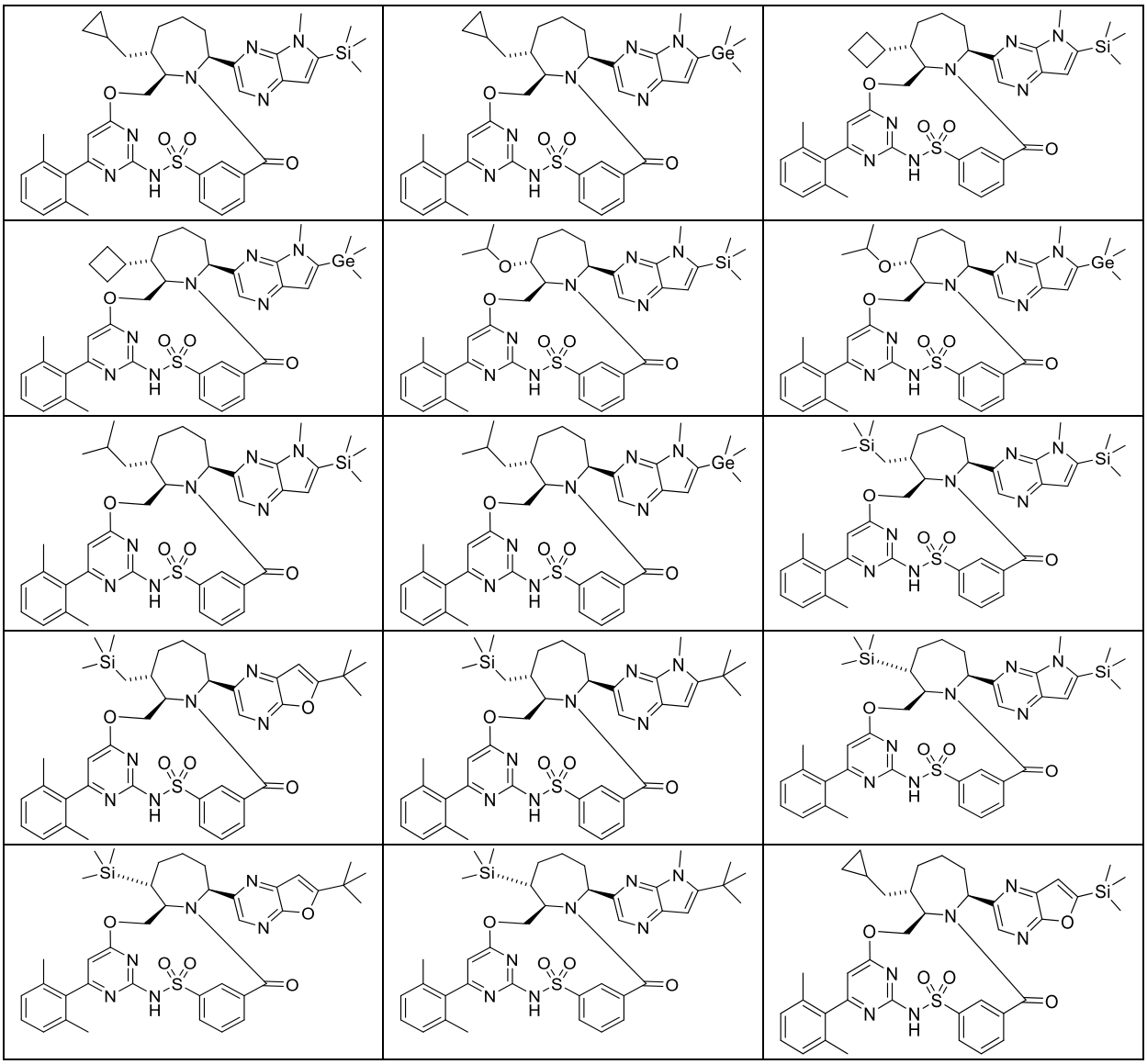
Debido a que las propiedades generales del silicio y el germanio son similares a las del carbono, el reemplazo del carbono por silicio o germanio puede dar como resultado compuestos con una actividad biológica similar a la del compuesto original que contiene carbono.

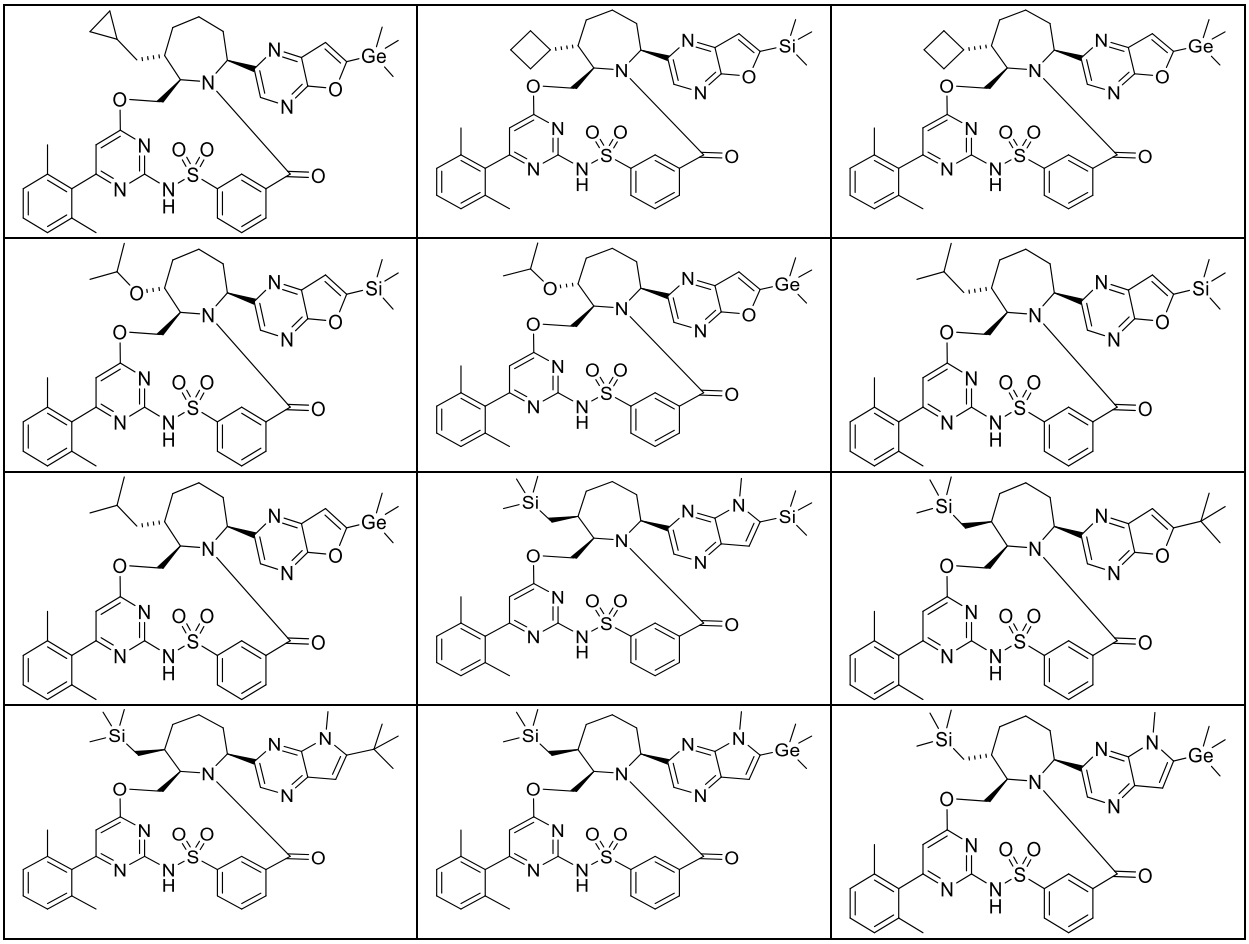
En algunas modalidades, los compuestos de la invención incluyen derivados de silicio de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde al menos un átomo de carbono se ha reemplazado por silicio. En algunas modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con silicio puede ser un carbono no aromático. En algunas modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con silicio puede ser un carbono aromático. En determinadas modalidades, los derivados de silicio de la invención también pueden tener uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio. En determinadas modalidades, los derivados de silicio de la invención también pueden tener uno o más átomos de carbono reemplazados con germanio.

En algunas modalidades, los compuestos de la invención incluyen derivados de germanio de los compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, en donde al menos un átomo de carbono se ha reemplazado por germanio. En algunas

modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con germanio puede ser un carbono no aromático. En algunas modalidades, el al menos un átomo de carbono reemplazado con germanio puede ser un carbono aromático. En determinadas modalidades, los derivados de germanio de la invención también pueden tener uno o más átomos de hidrógeno reemplazados con deuterio. En determinadas modalidades, los derivados de germanio de la invención también pueden tener uno o más átomos de carbono reemplazados con silicio.

Las modalidades ilustrativas de la invención incluyen, pero no se limitan a, los siguientes derivados de silicio y germanio:





Métodos de tratamiento

Cualquiera de los compuestos novedosos descritos en la presente descripción, tal como, por ejemplo, un compuesto elegido de compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, los Compuestos 1 a 107 y/o los Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, pueden actuar como moduladores de CFTR, es decir, modulan la actividad de CFTR en el organismo. 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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 1 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, 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 las estructuras químicas, el deuterio puede representarse como “D” o “^{2}H”.

La concentración del o los isótopos (por ejemplo, deuterio) que se incorporan en los compuestos y las sales marcadas con isótopos de la descripción pueden 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, tales como, por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, levofloxacina, 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. Algunos broncodilatadores ejemplares son el albuterol, el sulfato de metaproterenol, el acetato de pirbuterol, el salmeterol o el sulfato de terbutalina.

En algunas modalidades, el agente adicional es un agente antiinflamatorio, es decir, un agente que puede reducir la inflamación en los pulmones. Algunos ejemplos de agentes útiles en la presente descripción son el ibuprofeno, el ácido docosahexaenoico (DHA), el sildenafilo, el glutatión inhalado, la pioglitazona, la hidroxicloroquina o la simvastatina.

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, (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, (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, (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, (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 es (a) un compuesto elegido 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 (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 del compuesto y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y opcionalmente puede incluir tezacaftor, derivados deuterados o 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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 entre tezacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este; y (c) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, deutivacaftor y sales farmacéuticamente aceptables de este. En aún otras modalidades, las terapias combinadas proporcionadas en la presente descripción comprenden (a) al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 (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, (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 aún otras modalidades, las terapias combinadas proporcionadas en la presente descripción comprenden (a) un compuesto elegido de (6*R*,12*R*)-17-amino-12-metil-6,15-bis(trifluorometil)-13,19-dioxa-3,4,18-triazatricyclo[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 del compuesto y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y (b) opcionalmente tezacaftor, derivados deuterados o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108

a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 (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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales

farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este y al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este; y al menos un compuesto elegido 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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este y al menos un compuesto elegido de deutivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este; y al menos un compuesto elegido 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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, se administra en combinación con (a) un compuesto elegido 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 (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 del compuesto, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, y (b) opcionalmente tezacaftor, derivados deuterados, o sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

Cada uno de los compuestos de la descripción, (por ejemplo, compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108

a 139), 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 este se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 entre tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este, y al menos un compuesto elegido de ivacaftor, 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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 este, se administran una vez al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 este, se administran dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido de ivacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de este, se administran dos veces al día. En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido 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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este, se administran una vez al día y al menos un compuesto elegido 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, (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, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139) 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, (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, (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 descripción, la frase que una cantidad dada de API (por ejemplo, tezacaftor, lumacaftor, ivacaftor, 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, (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 determinada se administra por dosis una o dos veces al día.

En algunas modalidades, al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este se administra en una segunda composición farmacéutica; y 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este se administra en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de deutivacaftor 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este se administra en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido 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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 este se administra en una segunda composición farmacéutica; al menos un compuesto elegido de lumacaftor 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 este y al menos un compuesto elegido de ivacaftor,

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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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.

Puede utilizarse cualquier composición farmacéutica adecuada para los compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de estos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, tezacaftor, ivacaftor, deutivacaftor, lumacaftor y tautómeros de estos, derivados deuterados de estos 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.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un método de tratamiento de la fibrosis quística que comprende la etapa de administrar un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores).

En algunas modalidades, el método para tratar la fibrosis quística comprende además administrar al menos un agente terapéutico activo adicional.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), en la fabricación de un medicamento para tratar la fibrosis quística.

En algunas modalidades, el medicamento se formula para administrarse con al menos un agente terapéutico activo adicional. En algunas modalidades, el medicamento comprende al menos un agente terapéutico activo adicional.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), para su uso en el tratamiento de la fibrosis quística. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) para su uso en un método de tratamiento de la fibrosis quística.

En algunas modalidades, el tratamiento comprende además administrar al menos un agente terapéutico activo adicional.

En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente

aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) en el tratamiento de la fibrosis quística. En algunas modalidades, la presente descripción proporciona el uso de un compuesto, tautómero, derivado deuterado o sal farmacéuticamente aceptable descritos en la presente descripción (por ejemplo, compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores), o una composición farmacéutica descrita en la presente descripción (por ejemplo, composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de cualquiera de las Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de dichos compuestos, derivados deuterados de dichos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores) en un método de tratamiento de la fibrosis quística.

En algunas modalidades, el uso comprende además el uso de al menos un agente terapéutico activo adicional.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico activo adicional a administrar se selecciona entre agentes mucolíticos, broncodilatadores, antibióticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes nutricionales y moduladores de CFTR.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico activo adicional que debe administrarse se selecciona entre los potenciadores de CFTR.

En algunas modalidades, el al menos un potenciador de CFTR que se va a administrar se selecciona de ivacaftor, 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, (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 agente terapéutico activo adicional que debe administrarse se selecciona entre los correctores de CFTR.

En algunas modalidades, el al menos un corrector de CFTR a administrar se selecciona entre lumacaftor, tezacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico activo adicional a administrar es (a) al menos un compuesto seleccionado de entre tecacaftor, lumacaftor y derivados deuterados y sales farmacéuticamente aceptables de estos; y (b) al menos un compuesto seleccionado de ivacaftor, 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, (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 agente terapéutico activo adicional a administrar es (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 opcionalmente tezacaftor.

En algunas modalidades, el al menos un agente terapéutico activo adicional a administrar es (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 opcionalmente tezacaftor.

Composiciones farmacéuticas

Otro aspecto de la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto novedoso de la descripción (por ejemplo, un compuestoo elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 activo farmacéutico 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 de CFTR y otro un potenciador de CFTR.

En algunas modalidades, la descripción proporciona una composición farmacéutica que comprende (a) al menos un compuesto elegido de compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), tautómeros de estos, derivados deuterados de esos compuestos y tautómeros, y sales farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores, (a) al menos un compuesto elegido 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, (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, (b) opcionalmente tezacaftor, derivados deuterados o 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 compuestos de Fórmulas I, I′, Ia, Ib, Ic, II, IIa, IIb, IIc, IIIa, y IIIb, Compuestos 1 a 139 (es decir, Compuestos 1 a 107 y/o Compuestos 108 a 139), 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, (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, (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 este, 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, 21ª 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 componente o componentes 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.

EJEMPLOS

Lista de abreviaturas

ACN: acetonitrilo

ac.: acuoso

Boc2O: dicarbonato de di-*terc*-butilo

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

Cmp.: compuesto

CV: volumen/es de columna

DCM: diclorometano

de: exceso diastereomérico

DI: desionizada

DIBAL: hidruro de diisobutiloluminio

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

DMA: *N*,*N*-dimetilacetamida

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: *N*,*N*-dimetilformamida

DMSO: dimetilsulfóxido

de: exceso diastereomérico

ee: exceso enantiomérico

ESI-MS: espectrometría de masas de ionización por electropulverización

FA: ácido fórmico

FID: deterioro por inducción libre

GC: cromatografía de gas

GCMS: cromatografía de gases espectrometría de masas

HMDS: hexametildisilazida

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 de LCMS

MTBE: metil *terc*-butil éter

MeTHF o 2-MeTHF: 2-metiltetrahidrofurano

MS: espectrometría de masas

MSD: detector selectivo de masas

NMP: *N*-metil-2-pirrolidona

NMM: *N*-metilmorfolina

RMN: resonancia magnética nuclear

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

rac: racémico

ta, TA: temperatura ambiente

SFC: cromatografía de líquidos supercrítica

TBAF: fluoruro de tetra-n-butilamonio

TBDPS: *terc*-butildifenilsililo

TBS: *terc*-butildimetilsililo

TEA: trietilamina

TEMPO: 2,2,6,6-tetrametilpiperidina 1-oxilo

TFA: ácido trifluoroacético

THF: tetrahidrofurano

TMEDA, TEMED: tetrametiletilendiamina

TMS: trimetilsililo

T3P: anhídrido de ácido propanofosfónico

TsCl: cloruro de tosilo o cloruro de *p*-toluenosulfonilo

UPLC: cromatografía líquida de ultra rendimiento

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 ^{19}F 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 ^{19}F 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).

Métodos analíticos generales de UPLC/HPLC

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 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 °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 °C.

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 °C.

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 I 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_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 H: water Cortex 2.7 μ C_{18} (3.0 mm x 50 mm), temperatura: 55 ^oC; 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 TFA, gradiente de 5 % a 100 % de fase móvil 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 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.3 min, mantener 1.2 min 95 % CH_3CN 0.1 % FA,T: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min.

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

Método de LC K: C_{18} Xbridge 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: Poroshell 120 EC-C18 3.0 x 50 mm 2.7 µM, Temp:45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, Tiempo de corrida: 3 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial. Gradiente lineal de H_2O 95 % (ácido fórmico 0.1 %) y CH_3CN (FA 0.1 %) 5 % en CH_3CN (FA 0.1 %) 95 % durante 1.5 min y después se mantiene en CH_3CN (FA 0.1 %) 95 % durante 1.5 min.

Método de LC N: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 1-99 % de fase móvil B durante 4.5 minutos. Fase móvil A = H_2O (TFA al 0.05 %). Fase móvil B = acetonitrilo (TFA al 0.035 %). Régimen de flujo = 1.2 ml/min, volumen de inyección = 1.5 µl y temperatura de columna = 60 °C.

Método de LC O:Kinetex Polar C_{18} 2.6 µm, 50 x 3.0 mm. Temperatura: 45 °C, flujo: 1.2 ml/min, tiempo de corrida: 3 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial + ácido fórmico al 0.1 % / acetonitrilo al 5 % + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente lineal hasta acetonitrilo al 95 % durante 1.5 min, mantener luego durante 1.5 min a acetonitrilo al 95 %.

Método de LC P: Kinetex Polar C_{18} 2.6 µm, 50 x 3.0 mm. Temperatura: 45 °C, flujo: 1.2 ml/min, tiempo de corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial + ácido fórmico al 0.1 % / acetonitrilo al 5 % + ácido fórmico al 0.1 %, gradiente lineal hasta acetonitrilo al 95 % durante 3.5 min, mantener luego durante 2.5 min a acetonitrilo al 95 %.

Método de LC Q: Luna C_{18}(2) 50 x 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 3.5 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 50 % H_2O FA al 0.1 % / MeCN al 50 % FA

al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 100 % FA al 0.1 % durante 1.5 min después mantener durante 2 minutos a 100 % CH_3CN FA al 0.1 %. ESI Positivo.

Método de LC R: Luna C_{18} 2.0 x 50 mm 3 µm Gradiente de 50 %H_2O + 0.1 % FA / 50 % MeCN + 0.1 % FA a 95 % MeCN + 0.1 % en 1.5 min y mantener durante 1.5 minutos. Temperatura de la columna: 45 °C Tiempo de corrida: 3 min. Positivo para ESI.

Método de LC S: Luna C_{18}(2) 50 X 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 3.5 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 95 % H_2O FA al 0.1 % / MeCN al 5 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.3 min después mantener durante 2.2 minutos a 95 % CH_3CN FA al 0.1 %. ESI Positivo.

Método de LC T: Luna C_{18}(2) 50 X 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 3 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 50 % agua FA al 0.1 % / MeCN al 50 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.5 min después mantener durante 1.5 min a 95 % acetonitrilo FA al 0.1 %.

Método de LC U: Luna C_{18}(2) 50 X 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 3 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 95 % agua FA al 0.1 % / MeCN al 5 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.5 min después mantener durante 1.5 min a 95 % acetonitrilo FA al 0.1 %.

Método de LC V: Xbridge C_{18} 4.6 x 75 mm 5 µm. Temperatura: 45 °C, flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: 50 % de agua inicial 10 mM NH_4HCO_3 / 50 % acetonitrilo luego gradiente lineal a 95 % acetonitrilo durante 3 min luego mantener durante 3 min a 95 % acetonitrilo.

Método de LC W: Xbridge C_{18} 4.6 x 75 mm 5 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial 10 mM NH_4HCO_3 / 5 % acetonitrilo luego gradiente lineal a 95 % acetonitrilo durante 3 min luego mantener durante 3 min a 95 % acetonitrilo.

Método de LC X: Xbridge C_{18} 4.6 x 50 mm 3.5 µm. Temperatura: 45 °C, flujo: 2 ml/min, tiempo de corrida: 3 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial 10 mM NH_4HCO_3 / 5 % acetonitrilo luego gradiente lineal a 95 % acetonitrilo durante 1.5 min luego mantener durante 1.5 min a 95 % acetonitrilo.

Método de LC Y: Xbridge C_{18} 4.6 x 50 mm 3.5 µm. Temperatura: 45 °C, flujo: 2 ml/min, tiempo de corrida: 4 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial 10 mM NH_4HCO_3 / 5 %

acetonitrilo luego gradiente lineal a 95 % acetonitrilo durante 1.5 min luego mantener durante 2.5 min a 95 % acetonitrilo.

Método de LC Z: Luna C_{18}(2) 50 x 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 50 % agua FA al 0.1 % / MeCN al 50 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 4 min después mantener durante 2 min a 95 % acetonitrilo FA al 0.1 %.

Método de LC 1A: Xbridge C_{18} 4.6 x 75 mm 5 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 10 min. Condiciones de la fase móvil: 95 % de agua inicial 10 mM NH_4HCO_3 / 5 % acetonitrilo luego gradiente lineal a 95 % acetonitrilo durante 6.5 min luego mantener durante 3.5 min a 95 % acetonitrilo.

Método de LC 1B: Luna C_{18}(2) 50 x 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, Tiempo de corrida: 6 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 95 % H_2O FA al 0.1 % / MeCN al 5 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 4 min después mantener durante 2 minutos a 95 % CH_3CN FA al 0.1 %. ESI Positivo.

Método de LC 1C: Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 µm 2.1 x 100 mm. Temperatura de la columna: 40 °C, velocidad de flujo: 0.5 ml/min. Eluyente A: agua FA al 0.1 %, eluyente B: acetonitrilo. Condiciones: 95 % A 5 % B, gradiente lineal a 5 % A 95 % B durante 3 min, mantener a 5 % A 95 % B durante 2 min. Tiempo total de corrida: 5 min.

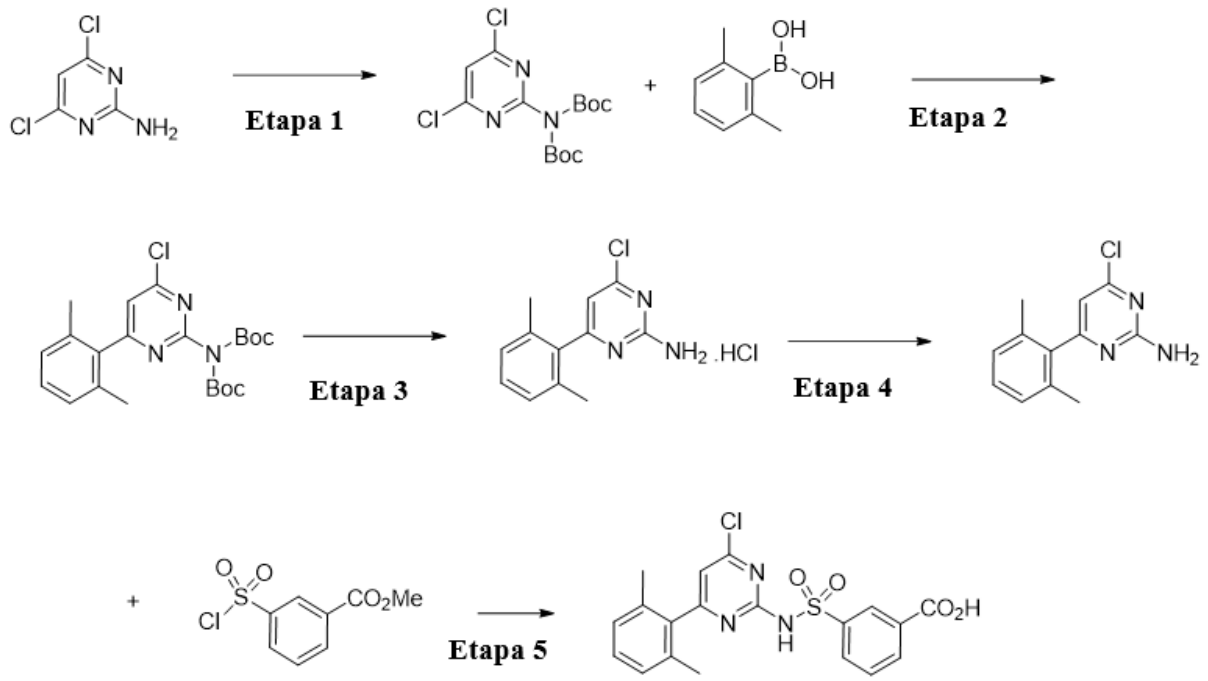
Método de LC 1D: Luna C_{18}(2) 50 x 3 mm, 3 µm. Temperatura: 45 °C, Flujo: 1.5 ml/min, tiempo de corrida: 4 min. Condiciones de la fase móvil: Inicial 95 % agua FA al 0.1 % / MeCN al 5 % FA al 0.1 %, gradiente lineal a MeCN al 95 % FA al 0.1 % durante 1.5 min después mantener durante 2.5 min a 95 % acetonitrilo FA al 0.1 %.

Método de LC 1E: Waters Acquity BEH C_{18} 1.7 µm 2.1 x 50 mm. Temperatura de la columna: 40 °C, velocidad de flujo: 0.5 ml/min. Eluyente A: agua FA al 0.1 %, eluyente B: acetonitrilo. Condiciones: 50 % A 50 % B, gradiente lineal a 5 % A 95 % B durante 3 min, mantener a 5 % A 95 % B durante 2 min. Tiempo total de corrida: 5 min.

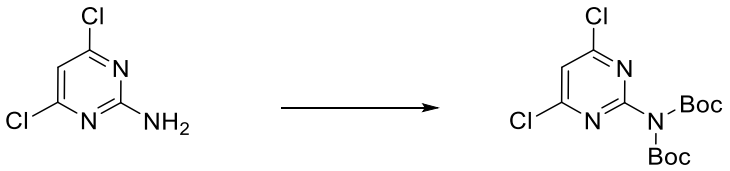
Síntesis de intermedios

Síntesis de intermedios de cloropirimidina sustituidos

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

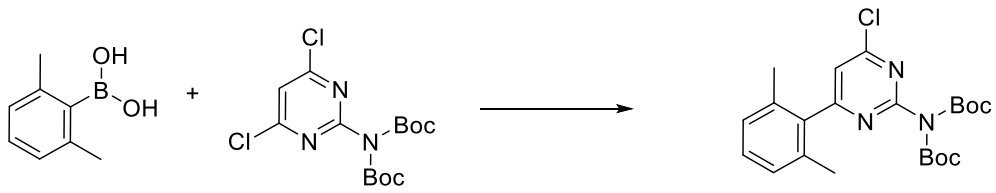


Etapa 1: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloropirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



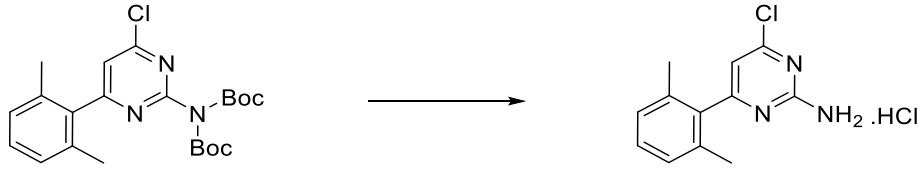
A una solución de 4,6-dicloropirimidin-2-amina (300 g, 1.829 mol) en DCM (2.1 l) se añadió $(Boc)_2O$ (838 g, 3.840 mol) seguido de DMAP (5.6 g, 45.84 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Se añadió DMAP adicional (5.6 g, 45.84 mmol) y la reacción siguió en agitación a temperatura 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 (material de partida) 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-*d*icloropirimidin-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, se encontró 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 °C (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 al 15 % de EtOAc) se combinaron y se concentraron al vacío, obteniéndose el producto como un aceite transparente que cristalizó al reposar. *N*-*terc*-butoxicarbonil-*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, se encontró 434.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos (método de LC A).

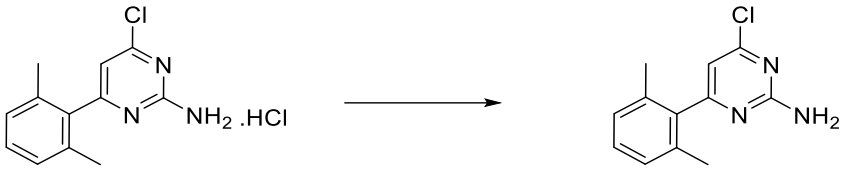
Etapa 3: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (sal de clorhidrato)



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

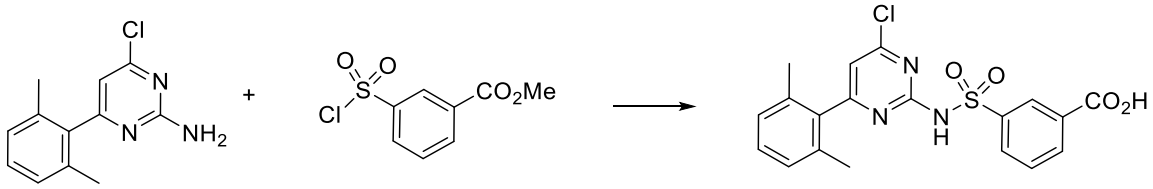
NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 7.45-6.91 (m, 3H), 6.73 (s, 1H), 2.08 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 233.072, se encontró 234.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos (método de LC C).

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 decantación y se dejó reposar 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 bajo presión reducida a 60 °C, 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, se encontró 234.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.45 minutos (método de LC A).

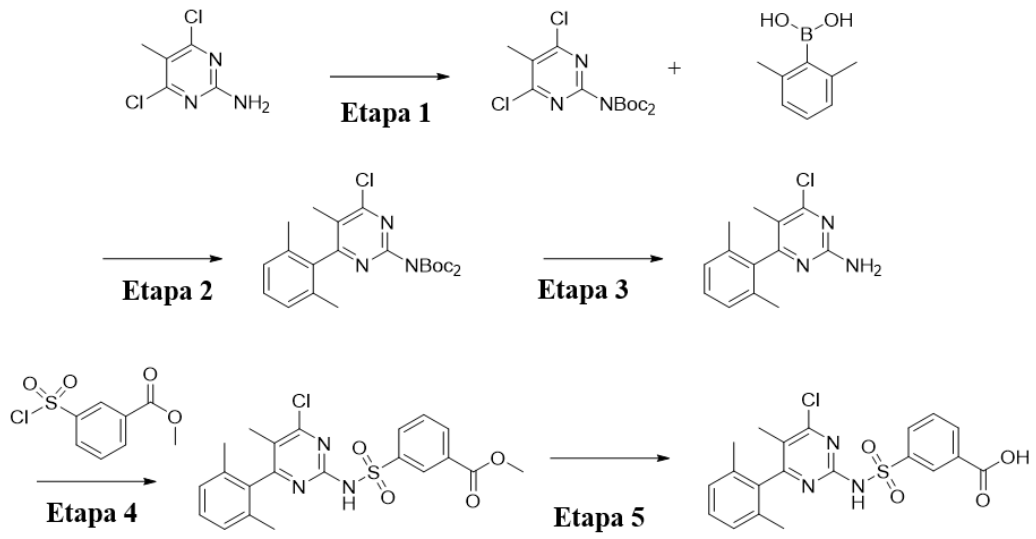
Etapa 5: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



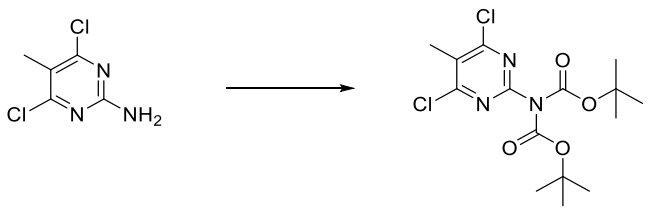
Se disolvió 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (235 g, 985.5 mmol) en MeTHF (2.3 l) y se enfrió en un baño de enfriamiento en agitación y en nitrógeno. A la solución fría de 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (347 g, 1.479 mol) se añadió en una porción (parece ligeramente endotérmica) y a la 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, se encontró 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 °C. 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 bajo 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, se encontró 418.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos. (Método de LC A).

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

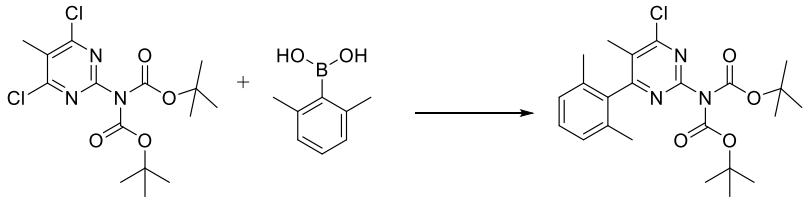


Etapa 1: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metil-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



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 sobre 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 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, se encontró 378.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.39 minutos; método de LC E.

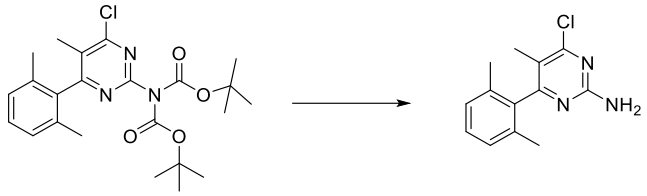
Etapa 2: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



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 sobre 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-

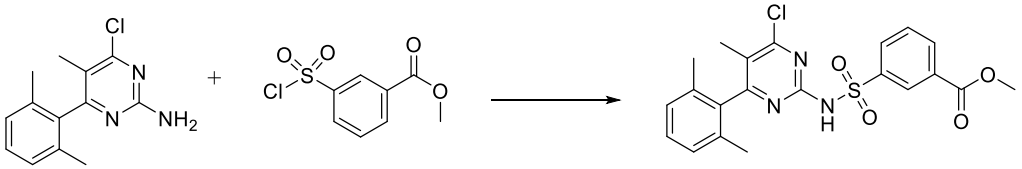
il]carbamato de *terc*-butilo (100.71 g, 58 %). ESI-MS *m/z* calc. 447.19247, se encontró 448.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.24 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-amina



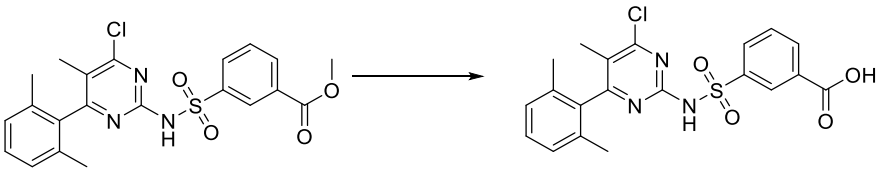
A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (100.71 g, 224.82 mmol) en DCM (500 ml) se añadió HCl (200 ml de 4 M, 800.00 mmol) en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarla 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 sobre 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, se encontró 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



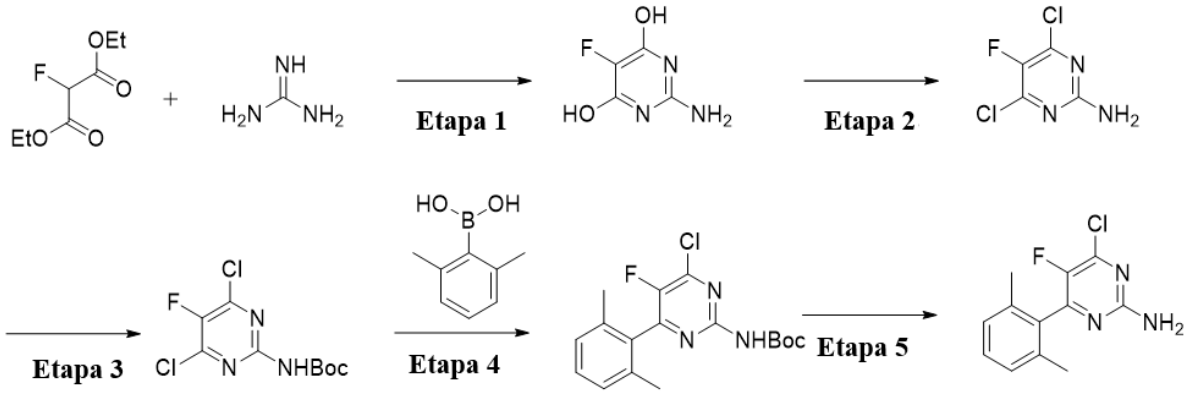
A una solución de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-amina (35 g, 141.29 mmol) en THF (400 ml) a 0 °C se añadió 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (50 g, 213.08 mmol). Después, litio *terc*-amóxido (46.428 g, 159 ml de 40 % p/p, 197.40 mmol) se añadió gota a gota a la solución, la temperatura 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 sobre sulfato de sodio. Después, la capa orgánica se concentró bajo 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, se encontró 446.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.63 minutos; método de LC E.

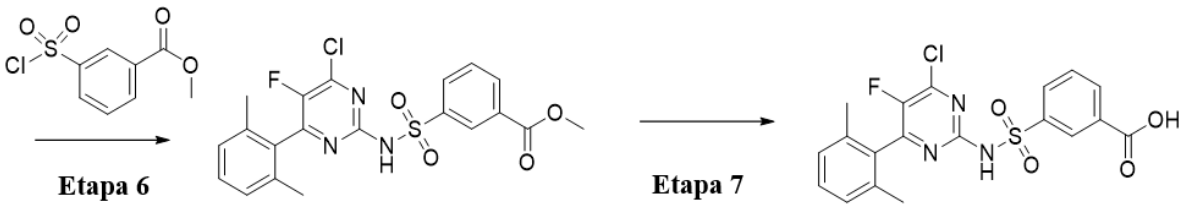
Etapa 5: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



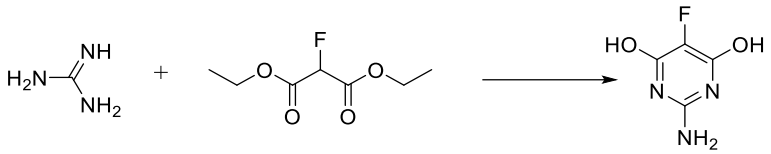
A una solución de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (59.51 g, 133.45 mmol) en THF (500 ml) se añadió una solución acuosa de NaOH (300 ml de 2 M, 600.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La solución se acidificó mediante 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 sobre sulfato de sodio y se concentró bajo vacío. Después, el residuo orgánico se recristalizó 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 NMR (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, se encontró 432.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos; método de LC E.

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



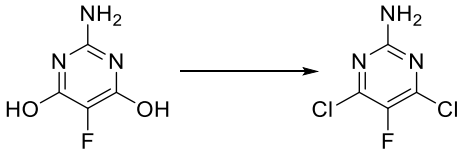


Etapa 1: 2-amino-5-fluoro-pirimidina-4,6-diol



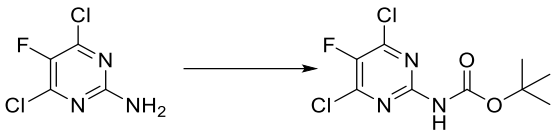
A un matraz de 2 l cargado con etanol (750 ml), se añadieron gradualmente y con cuidado trozos sólidos de metal sódico (21.5 g, 935.20 mmol), y la mezcla se agitó hasta su completa disolución. Una vez enfriada a temperatura ambiente, se añadieron sucesivamente guanidina (sal de clorhidrato) (34.5 g, 361.14 mmol) y 2-fluoropropanedioato de dietilo (50 g, 280.65 mmol) y la reacción se calentó a 80 °C durante 17 horas. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla cruda se concentró bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del etanol. Se añadió agua para completar la disolución, la solución resultante se enfrió en un baño de hielo y se acidificó hasta un pH de 1-2 utilizando HCl concentrado. Los sólidos se filtraron y se lavaron con agua (2 x 200 ml) después con acetona (2 x 50 ml) y se secaron a alto vacío para proporcionar 2-amino-5-fluoro-pirimidin-4,6-diol hidratado (41.8 g, 91 %)) como un sólido de color rosa. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) ppm 6.53 (br. S., 1H), 10.97 (br. S., 1H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) ppm -196.1 (br. S., 1F). ESI-MS m/z calc. 145.0288, se encontró 146.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.2 minutos; (método de LC M).

Etapa 2: 4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-amina



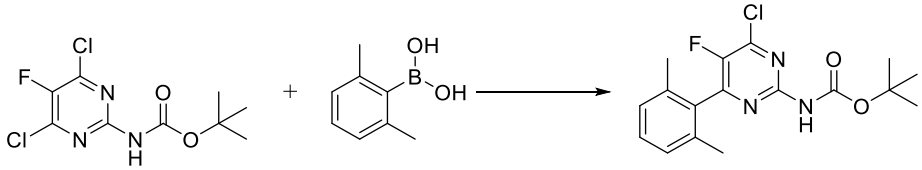
Una solución de hidrato de 2-amino-5-fluoro-pirimidina-4,6-diol (21.09 g, 126.46 mmol) en oxicloruro de fósforo (101.99 g, 62 ml, 665.16 mmol) se calentó hasta 90 °C y se añadió *N*,*N*-dietilanilina (25.326 g, 27 ml, 169.71 mmol) lentamente. La reacción se calentó luego durante 3 horas a 105 °C. La solución se vertió en agua y se neutralizó a pH ~5 con solución acuosa de hidróxido de sodio al 50 % y se sometió a reflujo durante 1 h. La solución se enfrió en hielo y el precipitado se filtró y se secó. El sólido se trituró en diclorometano (~150 ml), se filtró y se secó. El sólido obtenido se trituró después en una mezcla de acetona/heptanos (1:1, 40 ml), se filtró y se secó para proporcionar la deseada 4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-amina (13.75 g, 59 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (br. S., 2H). ^{19}F RMN (282 MHz, DMSO-d_6) δ -149.01 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 180.961, se encontró 182.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC F.

Etapa 3: *N*-(4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



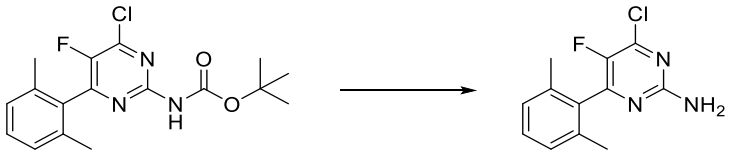
A una solución de agitación de 4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-amina (5.153 g, 27.495 mmol) y anhídrido Boc (8.43 g, 38.626 mmol) en THF anhidro (100 ml) a -78 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de LiHMDS (50 ml de 1.3 M, 65.000 mmol) en THF. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La reacción se inactivó en frío con cloruro amónico acuoso saturado (20 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de acetato de etilo de 0 – 15 % en hexano para proporcionar *N*-(4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6.632 g, 86 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 10.74 (s, 1H), 1.45 (s, 9H).

Etapa 4: *N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo



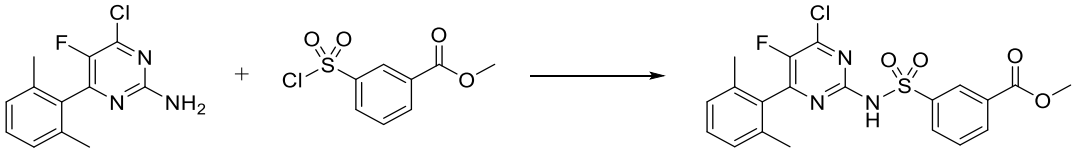
Una solución agitada de *N*-(4,6-dicloro-5-fluoro-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (6.815 g, 22.467 mmol) y ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (3.06 g, 20.402 mmol) en una mezcla de 1,2-dimetoxietano (55 ml) y agua (15 ml) a temperatura ambiente se desgasificó con nitrógeno durante 30 minutos. Bajo nitrógeno, se añadieron carbonato de cesio (18.3 g, 56.166 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1.65 g, 2.2550 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 4 h. Tras enfriar a temperatura ambiente, se añadió agua (150 ml) y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0 - 5 % de hexanos - acetato de etilo para obtener *N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.43 g, 29 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 351.115, se encontró 352.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 6.51 minutos, Método de LC D.

Etapa 5: 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-amina



A una solución agitada de *N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (2.43 g, 6.4238 mmol) en DCM (23 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (6.5 ml de 4 M, 26.000 mmol) en 1,4-dioxano. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se evaporó hasta la sequedad. El sólido blanco obtenido se resuspendió en bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0 - 15 % de hexanos - acetato de etilo para obtener 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-amina (1.42 g, 83 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 251.0626, se encontró 252.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.06 minutos, método de LC D.

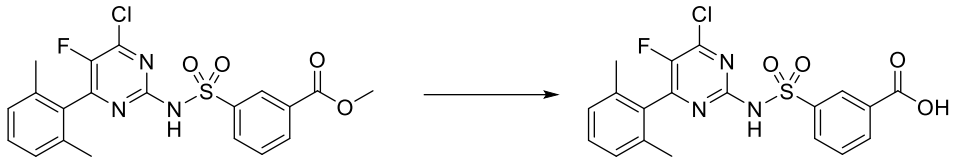
Etapa 6: 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo



A una solución agitada de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-amina (2.54 g, 10.092 mmol) y 3-clorosulfonilbenzoato de metilo (4.25 g, 18.112 mmol) en THF anhidro (70 ml) a 0 °C bajo nitrógeno se añadió gota a gota una solución de *terc*-amóxido de litio (5.8400 g, 20 ml de 40 % p/p, 24.830 mmol) en heptanos. Después de completar la adición, la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h. La reacción se inactivó en frío con HCl acuoso 1 M (180 ml) y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío y el producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron. El crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice utilizando 0 - 20 % hexanos - acetato de etilo. El producto obtenido se trituró con hexanos (100 ml), se recogió mediante filtración y se secó al vacío para proporcionar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (4.381 g, 93 %) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 449.0612, se encontró 450.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.72 minutos, método de LC E. ^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 12.49 (s, 1H), 8.43 (t, J = 1.8 Hz,

1H), 8.21 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 8.14 (dt, *J* = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.73 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

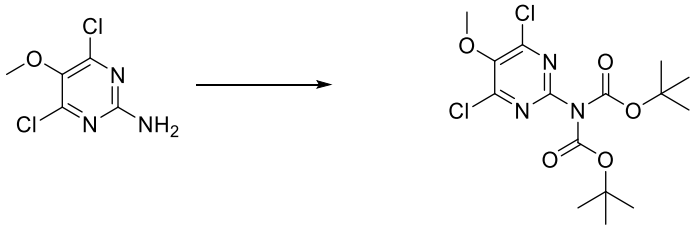
Etapa 7: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución agitada de 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (490 mg, 1.0892 mmol) en THF (9 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución acuosa de NaOH (4.5 ml de 1 M, 4.5000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. Se añadió agua (20 ml), y la mezcla de reacción se acidificó con HCl acuoso 2 M hasta pH ~1. El producto se extrajo con acetato de etilo (3 x 40 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se concentraron para obtener ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (463 mg, 93 %) como sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 435.0456, se encontró 436.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.21 minutos; método de LC D.

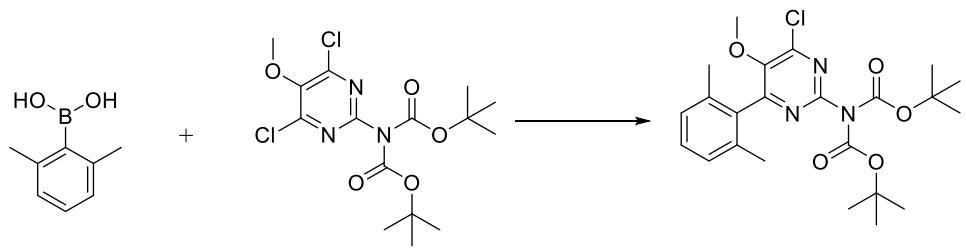
Ejemplo 4: Preparación de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico

Etapa 1: *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



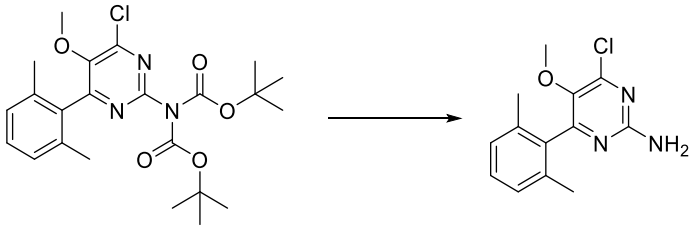
A una solución de 4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-amina (11.73 g, 60.458 mmol) en DCM (200 ml) se añadió DMAP (591 mg, 4.8376 mmol) y Boc_2O (27.7 g, 29.158 ml, 126.92 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente antes de lavarla con salmuera (200 ml) y agua (200 ml). La capa orgánica se concentró al vacío y se secó sobre 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, se encontró 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



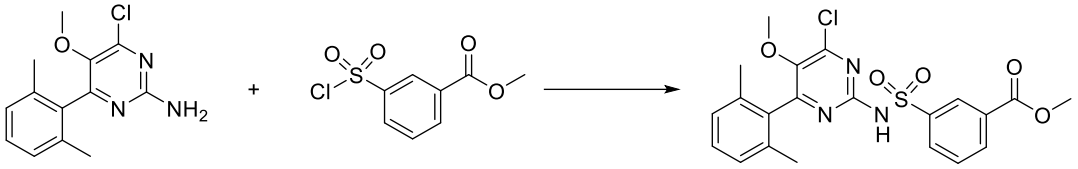
A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-(4,6-dicloro-5-metoxi-pirimidin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (31.58 g, 80.101 mmol) disuelto en DME (225 ml) y agua (31 ml) se añadió ácido (2,6-dimetilfenil)borónico (16.5 g, 110.01 mmol) y carbonato de cesio (68 g, 208.71 mmol) a temperatura ambiente. 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). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (400 ml) y se secaron sobre sulfato sódico antes de concentrarlas 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, se encontró 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



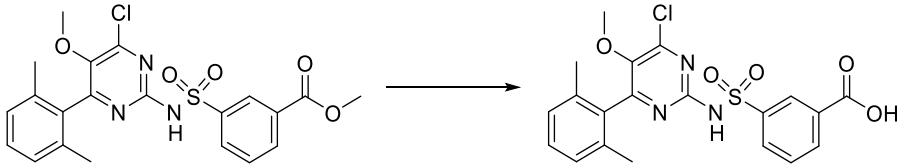
A una solución de *N*-*terc*-butoxicarbonil-*N*-[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]carbamato de *terc*-butilo (50.35 g, 108.52 mmol) en DCM (500 ml) se añadió HCl (100 ml de 4 M, 400.00 mmol) en dioxano. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche antes de concentrarla bajo 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 sobre 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, se encontró 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 sobre sulfato de sodio. Después, la capa orgánica se concentró bajo vacío para dar 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoato de metilo (386 mg, 99 %) como un sólido de color amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 461.0812, se encontró 462.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.18 minutos; método de LC E.

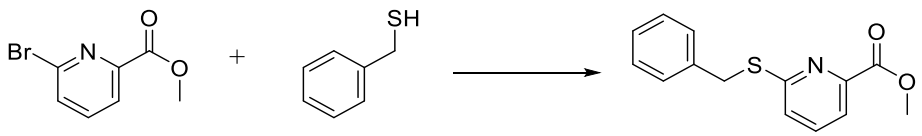
Etapa 5: Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



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 sobre sulfato sódico 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, se encontró 448.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.9 minutos; método de LC E.

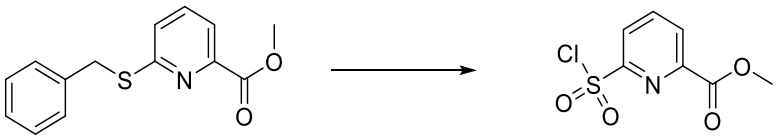
Ejemplo 5: Preparación de ácido 6-[[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridin-2-carboxílico

Etapa 1: 6-bencilsulfanilpiridin-2-carboxilato de metilo



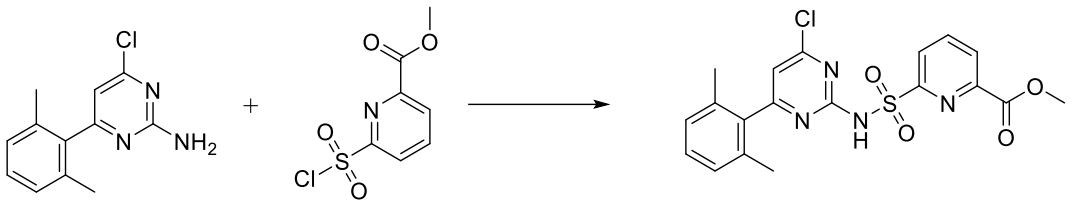
A una solución de fenilmetanotiol (28.408 g, 26.800 ml, 228.72 mmol) en THF (600 ml) se añadió NaH (11.200 g, 60 % p/p, 280.03 mmol) en unas pocas porciones a 0 °C. La suspensión se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 30 min, después se añadió 6-bromopiridina-2-carboxilato de metilo (50 g, 231.45 mmol) como una única porción. Después de 3 h, la reacción se diluyó con éter (800 ml) y se inactivó con agua (400 ml) y bicarbonato de sodio saturado (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se concentró bajo presión reducida para producir 6-bencilsulfanilpiridina-2-carboxilato de metilo (56.35 g, 89 %) como un aceite amarillo.^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6) δ 7.84 – 7.77 (m, 1H), 7.77 – 7.73 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.48 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.28(t, J = 7.2, 7.2 Hz, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.90 (d, J = 1.2 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 259.0667, se encontró 260.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.2 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 6-clorosulfonilpiridin-2-carboxilato de metilo



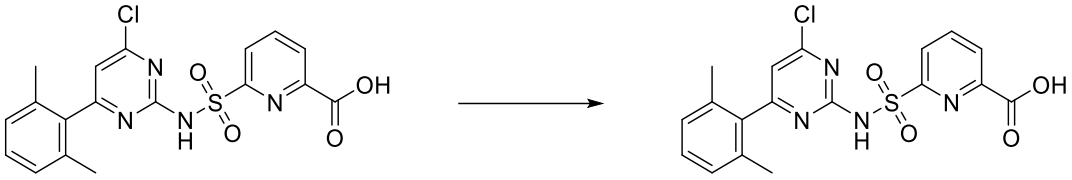
Una solución de 6-bencilsulfanilpiridin-2-carboxilato de metilo (121.62 g, 431.47 mmol) en DCM (950 ml) y agua DI (300 ml) se enfrió en un baño con hielo a -1 – 0 °C y, con agitación vigorosa, se añadió cloruro de sulfurilo (228.14 g, 140 ml, 1.6396 mol) gota a gota mientras la temperatura permanecía por debajo de 5 °C. Después de la adición, la fase orgánica se separó, se lavó con agua DI (2 x 500 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (500 ml). Se añadieron hexanos (1,000 ml), y el DCM se evaporó lentamente. El precipitado blanco se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con hexanos (2 x 500 ml). Se recolectaron los sólidos filtrados. Los residuos sólidos en el filtrado se filtraron y se disolvieron en DCM (500 ml). La solución de DCM se transfirió a un matraz de fondo redondo de 1 L y se concentró al vacío. El residuo se disolvió en DCM (200 ml). Se añadieron hexanos (600 ml) y el DCM se evaporó lentamente. La precipitación blanca se filtró al vacío y los sólidos se lavaron con hexanos (2 x 500 ml). Después del secado, se aisló 6-clorosulfonilpiridina-2-carboxilato de metilo (56.898 g, 55 %). ^{1}H NMR (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.48 (dd, J = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 7.9, 1.1 Hz, 1H), 8.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 234.97061, se encontró 236.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos; método de LC E.

Etapa 3: 6-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridin-2-carboxilato de metilo



Una solución de 4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-amina (16.63 g, 71.161 mmol) y 6-clorosulfonilpiridina-2-carboxilato de metilo (16.8 g, 71.294 mmol) disuelto en THF anhidro (680 ml) se enfrió a – 78 °C. Después se añadió bis(trimetilsilil)amida de litio (143 ml de 1 M, 143.00 mmol) en solución en THF gota a gota. La mezcla se dejó calentar lentamente hasta 0 °C y después se añadió HCl acuoso 1M (146 ml), seguido de agua DI (680 ml). El THF se evaporó, y la fase acuosa se extrajo con cloroformo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl acuoso saturado (300 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El crudo se recristalizó en acetona en hexanos al 10 % (500 ml). El precipitado blanco se filtró y se enjuagó con acetona (2 x 100 ml) para dar 6-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridina-2-carboxilato de metilo (15.79 g, 50 %). ESI-MS *m/z* calc. 432.06592, se encontró 433.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.5 minutos; método de LC D.

Etapa 4: Ácido 6-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridina-2-carboxílico

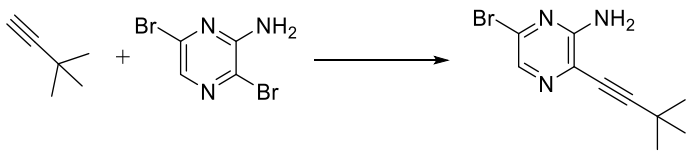


A una solución de 6-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridina-2-carboxilato de metilo (15.79 g, 36.477 mmol) en THF (180 ml) se añadió hidróxido de sodio acuoso (182 ml de 1 M, 182.00 mmol). La reacción se agitó a RT durante 1h. El THF se evaporó y la capa acuosa se lavó con éter dietílico (2 x 200 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 2 con HCl acuoso a 1 M (250 ml). El precipitado se filtró y el sólido blanco se enjuagó con agua desionizada (2 x 250 ml). Los sólidos se secaron al vacío para dar ácido 6-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]piridina-2-carboxílico (14.3444 g, 93 %). ^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 8.14 – 7.99 (m, 3H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 7.03 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.92 (s, 1H), 1.78 (s, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 418.05026, se encontró 419.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.61 minutos; método de LC E.

Síntesis de intermedios bicíclicos sustituidos de bromopirazina y bromoindol

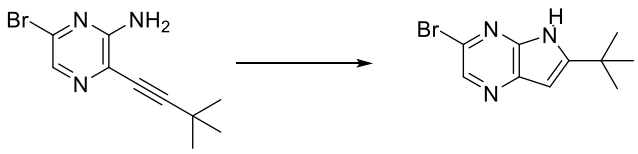
Ejemplo 6: Preparación de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina

Etapa 1: 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina



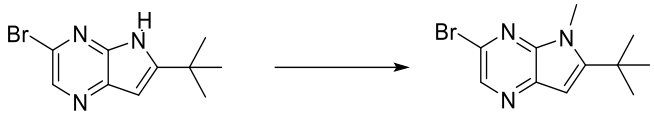
Se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos una solución de 3.6-dibromopirazin-2-amina (10.085 g, 39.878 mmol) en THF anhidro (100 ml), después se añadieron trietilamina (5.8080 g, 8 ml, 57.397 mmol), CuI (764 mg, 4.0116 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.388 g, 1.9775 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se añadió lentamente gota a gota 3,3-dimetilbut-1-in (3.3350 g, 5 ml, 40.600 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se diluyó con EtOAc (100 ml). La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con EtOAc (3 x 75 ml). Los filtrados orgánicos combinados se evaporaron bajo presión reducida (para eliminar THF). El producto crudo se solubilizó en EtOAc (150 ml) y la solución se lavó con una solución de salmuera al 50 % (100 ml) y salmuera (100 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material se purificó por trituración en MTBE/heptano (2/1) (50 ml). La suspensión se filtró, se lavó con MTBE/heptano (25 ml) y se secó a alto vacío para dar un sólido amarillo. A continuación, el producto se purificó mediante elución por cromatografía de fase normal a partir de EtOAc al 0-70 % en heptanos (sin separación). A continuación, el producto se purificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo de 5-60 % I en agua (0.1 % FA) (el producto salió en el lavado I). El producto se volvió a purificar por cromatografía de fase inversa eluyendo de 55-85 % I en agua (0.1 % FA) para dar 2 fracciones. La fracción 1 contenía el compuesto puro deseado, mientras que la fracción 2 contenía el producto deseado con una impureza dimérica. La fracción 2 se repurificó mediante cromatografía de fase inversa eluyendo de 40-80 % I en agua (0.1 % FA) para dar el compuesto deseado puro. Ambos lotes de compuesto puro se mezclaron para dar 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (5.8 g, 57 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 253.0215, se encontró 254.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 6.87 (br. S., 2H), 1.31 (s, 9H). Método de LC O.

Etapa 2: 3-bromo-6-*terc*-butil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución agitada de 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (7.50 g, 29.51 mmol) en *t*-BuOH (80 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (14.25 g, 148.3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua helada (250 ml). La suspensión se agitó a 0-4 °C (baño de agua-hielo) durante 15 min. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 30 ml) y se secó al aire. La torta de filtro se recogió en acetonitrilo y se concentró bajo presión reducida y el proceso de eliminación de agua azeotrópica se repitió tres veces. Después, el sólido se secó bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido bronceado (7.23 g, 96 %), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.25 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 1.37 (s, 9H)., ESI-MS *m/z* calc. 253.02145, se encontró 255.9 $(M+3)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. Método de LC A.

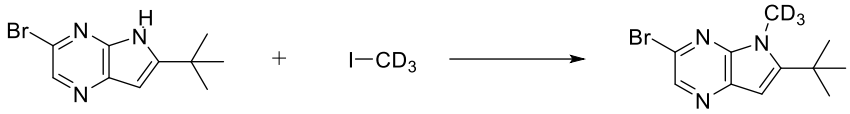
Etapa 3: 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se añadió porciones de hidruro sódico (60 % p/p en aceite) (2.18 g, 54.505 mmol) a una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (6.71 g, 25.084 mmol) en DMF anhidra (128 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió sulfato de dimetilo (4.7988 g, 3.6 ml, 38.046 mmol) y se dejó agitando a 0 °C durante 15 min. A continuación, la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml). El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 50 ml). El precipitado se disolvió en EtOAc (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El precipitado resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeOH al 5 % en agua, luego MeOH al 60-85 % en agua). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (5.96 g, 84 %) como un sólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 267.0371, se encontró 268.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC I.

Ejemplo 7: Preparación de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazina

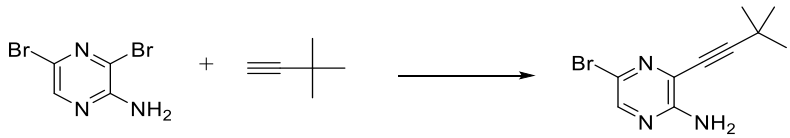
Etapa 1: 3-bromo-6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.50 g, 9.837 mmol) en DMF (25 ml) a 0 °C se añadió NaH (en aceite mineral) (650 mg de 60 % p/p, 16.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos y después se añadió trideuterio(yodo)metano (1.75 g, 12.07 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y se añadió hielo con cuidado (¡precaución! Efervescencia rápida). La suspensión se diluyó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazina como un aceite de color naranja-marrón (1.88 g, 70 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 1.50 (s, 9H)., ESI-MS *m/z* calc. 270.05594, se encontró 271.08 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.71 minutos. Método de LC A.

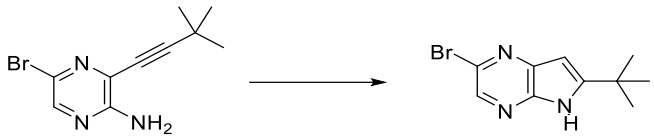
Ejemplo 8: Preparación de 2-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina

Etapa 1: 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina



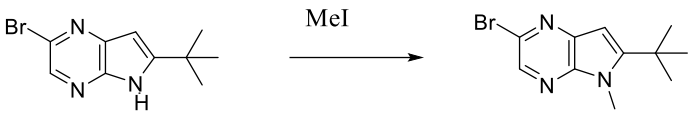
Una solución agitada de 3,5-dibromopirazin-2-amina (5.00 g, 19.77 mmol) en THF anhidro (80 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min. A continuación se añadieron trietilamina (3.5 ml, 25.11 mmol), CuI (305 mg, 1.601 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (556 mg, 0.7921 mmol), en ese orden, a temperatura ambiente. La mezcla heterogénea amarilla se enfrió a 0 °C y se añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (1.62 g, 19.72 mmol) gota a gota durante 5 min. Tras agitar la reacción durante 3 h a esa temperatura, se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La suspensión se filtró sobre una almohadilla de Celite y la torta del filtro se enjuagó con acetato de etilo (3 x 50 ml). El filtrado se lavó con agua (2 x 50 ml). La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (50 ml). Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (5.02 g, 100 %) como un sólido naranja-amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 253.02145, se encontró 254.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 2-bromo-6-*terc*-butil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución agitada de 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)pirazin-2-amina (5.02 g, 19.75 mmol) en *t*-BuOH (50 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (9.49 g, 98.75 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 4 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se tomó en agua (50 ml). La suspensión oscura resultante se agitó a 0-4 °C durante 15 min y después se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó bajo presión reducida para proporcionar 2-bromo-6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (4.65 g, 93 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.20 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 253.02145, se encontró 254.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.39 minutos. Método de LC A.

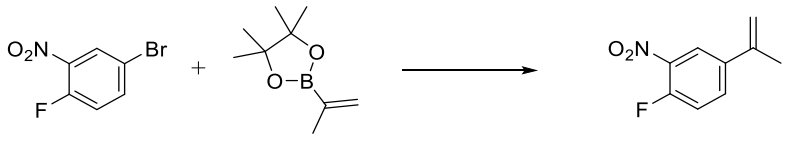
Etapa 3: 2-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución agitada de 2-bromo-6-*terc*-butil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (500 mg, 1.967 mmol) en DMF anhidra (8 ml) se añadió NaH (en aceite mineral) (115 mg de 60 % p/p, 2.875 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Tras agitar la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió iodometano (340 mg, 2.395 mmol). Después de otra 1 h, a esa temperatura, se añadió hielo con mucho cuidado (¡cuidado! Efervescencia rápida). La suspensión se diluyó con agua fría (100 ml) y la agitación se continuó a esa temperatura durante 10 min. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 25 ml) y se secó al vacío para proporcionar 2-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina como un sólido marrón oscuro (492 mg, 93 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.32 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 267.0371, se encontró 267.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 9: Preparación de 2-bromo-7-isopropil-quinoxalina

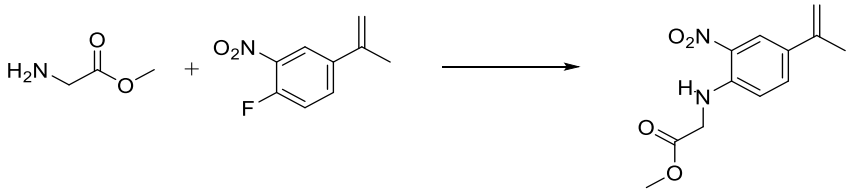
Etapa 1: 1-fluoro-4-isopropenil-2-nitro-benceno



A una solución de 4-bromo-1-fluoro-2-nitrobenceno (10.01 g, 45.501 mmol) y carbonato sódico (5.31 g, 50.100 mmol) en 1,4-dioxano (200 ml) y agua (50 ml) se la roció con nitrógeno. Se añadió

cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (659.3 mg, 0.9393 mmol) y se roció la mezcla con nitrógeno. Se añadió éster pinacólico de ácido isopropenilborónico (8.3927 g, 9.43 ml, 49.944 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió a ta, se filtró sobre Celite, se lavó con MTBE (3x 20 ml) y los volátiles del filtrado se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con MTBE (3 x 150 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar el 1-fluoro-4-isopropenil-2-nitro-benceno crudo (10.5 g, 125 %) sin purificación adicional como un semisólido marrón. ESI-MS m/z calc. 181.16, sin ionización; tiempo de retención: 2.12 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.12 (dd, *J* = 7.1, 2.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.29 – 7.21 (solapado con cloroformo, m, 1H), 5.43 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 2.17 (s, 3H).^{19}F NMR (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -119.85 (s, 1F). Método de LC O.

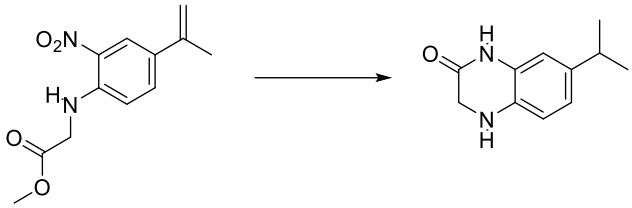
Etapa 2: 2-(4-isopropenil-2-nitro-anilino)acetato de metilo



Se roció con nitrógeno una solución de 1-fluoro-4-isopropenil-2-nitrobenceno (8.2 g, 44.584 mmol) en DMA anhidro (150 ml). Se añadieron 2-aminoacetato de metilo (sal de clorhidrato) (7.59 g, 60.452 mmol) y DIPEA (21.518 g, 29 ml, 166.49 mmol) y la mezcla se agitó a 80 °C durante 1 hora. La mezcla se enfrió hasta ta y se vertió en agua (500 ml). La mezcla se agitó a ta durante 48 horas. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua (2 x 20 ml). La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0 - 80 % EtOAc en heptano) proporcionó tras la evaporación de los volátiles 2-(4-isopropenil-2-nitro-anilino)acetato de metilo (7.20 g, 64 %) como primera cosecha en forma de sólido anaranjado. ESI-MS m/z calc. 250.0954, se encontró 251.1 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 2.22 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.47 – 8.37 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.67 (dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (br s, 3H). Las fracciones que contenían un segundo cultivo se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar 2-(4-isopropenil-2-nitro-anilino)acetato de metilo (1.3 g, 12 %) como un sólido de color naranja. ESI-MS m/z calc. 250.0954, se encontró 251.1 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 2.28 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.47 – 8.36 (m, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.67

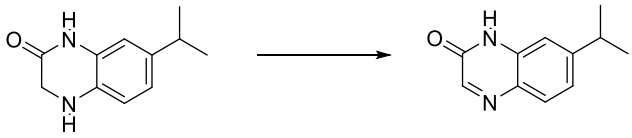
(dd, *J* = 8.8, 2.2 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 5.38 – 5.34 (m, 1H), 5.10 – 5.05 (m, 1H), 4.14 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). Método de LC O.

Etapa 3: 7-isopropil-3,4-dihidro-1H-quinoxalin-2-ona



Se roció con nitrógeno una solución de 2-(4-isopropenil-2-nitro-anilino)acetato de metilo (7.2 g, 28.742 mmol) en MeOH (200 ml). Se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 50 % húmedo) (696.3 mg, 5 % p/p, 0.3271 mmol) y se roció la mezcla con nitrógeno y después con hidrógeno. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) a ta durante 48 horas. Se añadió paladio sobre carbono (10 % p/p, 50 % húmedo) (621.8 mg, 5 % p/p, 0.2921 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno y después con hidrógeno. La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (globo) a ta durante 16 horas. La mezcla se filtró sobre Celite y los volátiles del filtrado se eliminaron bajo presión reducida para obtener 7-isopropil-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona (5.24 g, 88 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 190.1106, se encontró 191.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.85 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.11 (s, 1H), 6.66 – 6.55 (m, 3H), 5.75 (s, 1H), 3.65 (d, *J* = 1.7 Hz, 2H), 2.70 (dt, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H), 1.12 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). Método de LC O.

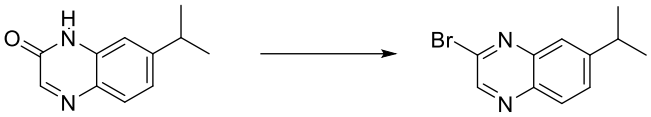
Etapa 4: 7-isopropil-1H-quinoxalin-2-ona



A una solución de 7-isopropil-3,4-dihidro-1*H*-quinoxalin-2-ona (5.32 g, 27.545 mmol) en MeOH (200 ml) se añadió KotBu en THF (42 ml de 1 M, 42.000 mmol). Se introdujo oxígeno en la mezcla durante 5 min y la reacción se agitó bajo atmósfera de O_2 durante 16 horas a ta. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El crudo se diluyó con agua (100 ml) y se añadió TFA (5 ml) para neutralizar la reacción. La capa acuosa se extrajo con EtOAC (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener 7-isopropil-1*H*-quinoxalin-2-ona (4.23 g, 81 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 188.095, se encontró 189.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.33 (br s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H),

7.22 (dd, *J* = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.98 (spt, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). Método de LC O.

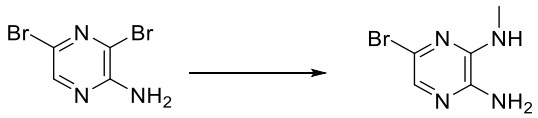
Etapa 5: 2-bromo-7-isopropil-quinoxalina



A una solución de 7-isopropil-1*H*-quinoxalin-2-ona (4.23 g, 22.428 mmol) en acetonitrilo (150 ml) se añadieron $POBr_3$ (9.05 g, 31.568 mmol) y carbonato potásico (4.52 g, 32.705 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó durante 3 horas a 80 °C. Se dejó enfriar la mezcla y se introdujo en un baño de hielo a 0 °C. Se añadió agua (150 ml) y se dejó que la mezcla se calentara hasta ta. El acetonitrilo se eliminó bajo presión reducida y la capa acuosa restante se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0 - 20 % EtOAc en heptano) proporcionó tras la evaporación de los volátiles 2-bromo-7-isopropil-quinoxalina (4.73 g, 83 %) como un aceite naranja. ESI-MS m/z calc. 250.0106, se encontró 251.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.34 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.96 (s, 1H), 8.09 – 8.01 (m, 1H), 7.89 – 7.82 (m, 2H), 3.16 (spt, *J* = 6.9 Hz, 1H), 1.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). Método de LC P.

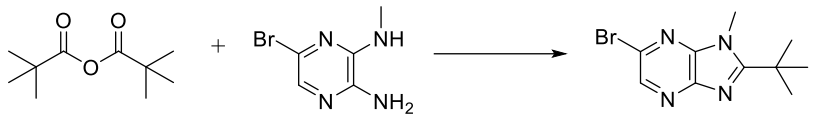
Ejemplo 10: Preparación de 5-bromo-2-*terc*-butil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina

Etapa 1: 5-bromo-N3-metil-pirazin-2,3-diamina



Se añadió metilamina en metanol (10 ml de 40 % p/v, 128.8 mmol) a 3,5-dibromopirazin-2-amina (2.00 g, 7.908 mmol) y se agitó durante 10 min. A continuación, se añadió agua (2.0 ml) a la solución tan y el tubo de microondas tapado se agitó en un reactor de microondas a 130 °C (ajuste: absorción muy alta) durante 1 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 5-bromo-*N*3-metil-pirazina-2,3-diamina como un sólido de bronceado (1.580 g, 98 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.46 (s, 1H), 4.28 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.02 (d, *J* = 5.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 201.98541, se encontró 203.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.61 minutos. Método de LC A.

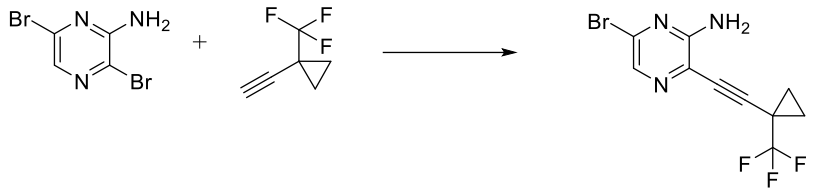
Etapa 2: 5-bromo-2-*terc*-butil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazina



En el matraz se añadió ácido piválico (34 g, 332.90 mmol), 2,2-dimetilpropanoil 2,2-dimetilpropanoato (14.672 g, 16 ml, 78.777 mmol) y 5-bromo-*N*3-metil-pirazina-2,3-diamina (7.8 g, 38.186 mmol). El matraz se equipó con una columna Vigreux y la reacción se agitó a 130 °C durante 18 horas. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (100 ml), se lavó con una solución acuosa 1M de NaOH (2 x 100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 5-bromo-2-*terc*-butil-3-metil-imidazo[4,5-*b*]pirazina cruda (21.6 g, 95 %) como un aceite rojo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.59 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 268.0324, se encontró 269.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.69 minutos. Método de LC I.

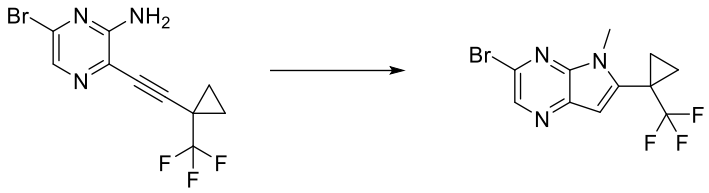
Ejemplo 11: Preparación de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina

Etapa 1: 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina



En un matraz bajo nitrógeno se añadió THF (200 ml). Se inyectó nitrógeno en la mezcla durante 10 min. S añadieron 1-Etinil-1-(trifluorometil)ciclopropano (10 g, 70.843 mmol), 3.6-dibromopirazin-2-amina (35.83 g, 141.68 mmol), trietilamina (21.780 g, 30 ml, 215.24 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (987.7 mg, 1.4072 mmol) y yoduro de cobre (272.2 mg, 1.4292 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 4 horas. La mezcla de reacción se filtró en Celite y la torta se lavó con acetonitrilo (5 x 30 ml). Se añadió agua con ácido fórmico al 0.1 % (200 ml) en el filtrado y se recogió el precipitado por filtración. El sólido se disolvió en I (50 ml) y se añadió agua + ácido fórmico al 0.1 % hasta que se formó un precipitado. El sólido se recogió mediante filtración. Esta etapa se realizó 4 veces hasta eliminar el material de partida del crudo. El producto deseado 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]pirazin-2-amina (19.66 g, 76 %) se obtuvo como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 304.9775, se encontró 306.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.97 (s, 1H), 5.15 (br s, 2H), 1.50 – 1.44 (m, 2H), 1.41 – 1.34 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -70.07 (s, 3F). Método de LC O.

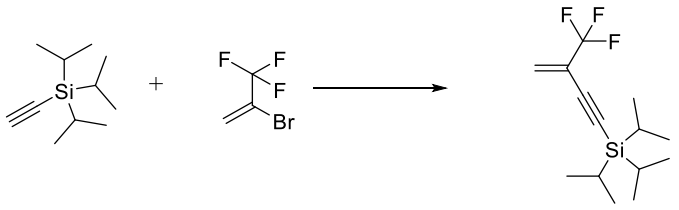
Etapa 2: 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina (19.66 g, 53.761 mmol) en DMF anhidro (150 ml) a 0 ℃ bajo nitrógeno, se añadió NaH (4.5 g, 60 % p/p, 112.51 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C. Una solución de dimetilsulfato (13.566 g, 10.2 ml, 107.55 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Luego, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0 - 10 % EtOAc en heptano) proporcionó tras la evaporación de los volátiles 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina (14.03 g, 81 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 318.9932, se encontró 320.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.64 – 1.57 (solapado con agua, m, 2H), 1.28 – 1.22 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -68.75 (s, 3F). Método de LC O.

Ejemplo 12: Una preparación alternativa de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina

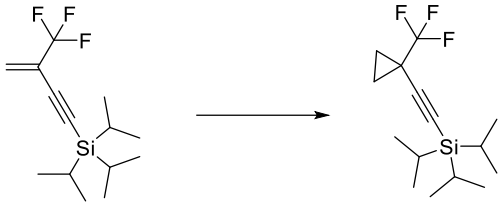
Etapa 1: Triisopropil-[3-(trifluorometil)but-3-en-1-inil]silano



A un tubo de presión se añadieron CuI (41 mg, 0.2153 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (77 mg, 0.1094 mmol). La mezcla se secó al vacío durante 15 min. A continuación, se añadieron THF (2 ml) y TEA (2.5410 g, 3.5 ml, 25.111 mmol), seguidos de etil(triisopropil)silano (2 g, 10.966 mmol) y 2-bromo-3,3,3-trifluoro-prop-1-eno frío (2.5 g, 14.290 mmol). El tubo se cerró y se calentó durante 20 minutos a 50 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre pentano (100 ml) y cloruro amónico

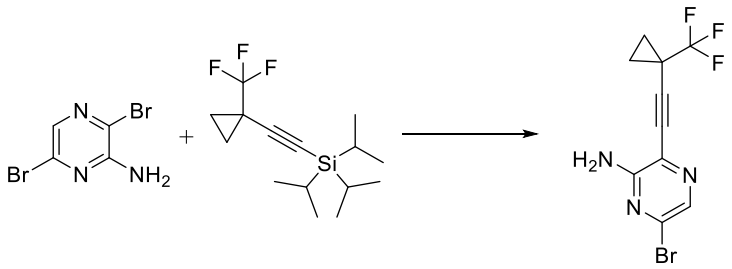
acuoso saturado (50 ml) que contenía HCl (30 ml de 1 M, 30.000 mmol) y agua (50 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con pentano (2 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice mediante elución en pentano al 100 % para proporcionar triisopropil-[3-(trifluorometil)but-3-en-1-inil]silano (2.76 g, 87 %) como un aceite transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.05 (q, *J* = 1.3 Hz, 1H), 5.89 (q, *J* = 1.2 Hz, 1H), 1.12 - 1.08 (m, 21H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.20 (s, 3F).

Etapa 2: Triisopropil-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]silano



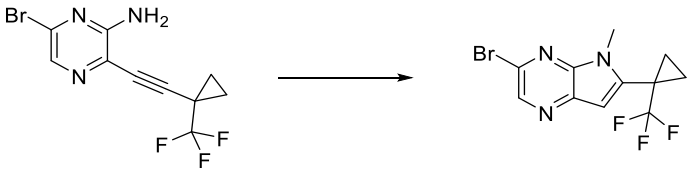
Se añadió LiHMDS (10.3 ml de 1 M, 10.300 mmol) al triisopropil-[3-(trifluorometil)but-3-en-1-inil]silano (1 g, 3.4369 mmol) y al tetrafluoroborato de difenil(metil)sulfonio (1.38 g, 4.7898 mmol) en solución en THF (2 ml) mantenido a -78 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con pentano (15 ml) y se filtró en una columna de gel de sílice y el producto deseado se eluyó con pentano. Los filtrados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo en agua pura. Las fracciones que contenían la fracción deseada se combinaron y se extrajeron con pentano (3 x 50 ml). Las fases de pentano se combinaron, se lavaron con agua (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar triisopropil-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]silano (550 mg, 52 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.30 - 1.26 (m, 2H), 1.17 - 1.12 (m, 2H), 1.08 - 1.04 (m, 21H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -70.80 (s, 3F).

Etapa 3: 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina



Bajo atmósfera de nitrógeno en un vial de microondas se añadieron 3.6-dibromopirazin-2-amina (8.5 g, 33.611 mmol), triisopropil-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etil]silano (5 g, 16.354 mmol), CuI (625 mg, 3.2817 mmol), Pd(PPh3)2Cl2 (574 mg, 0.8178 mmol), PPh3 (430 mg, 1.6394 mmol), TEA (1.8150 g, 2.5 ml, 17.937 mmol), y THF (35 ml). El vial se tapó y la mezcla se calentó a 60 °C, y el TBAF (en THF) (17 ml de 1 M, 17,000 mmol) se introdujo gota a gota en el vial mediante una jeringa. La mezcla de reacción se dejó agitando a esta temperatura durante 3 h y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice, y la almohadilla se eluyó con acetato de etilo. Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando un gradiente de 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos. Las fracciones recoletadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante el uso de múltiples pasadas de cromatografía de fase inversa (3 x) en una columna C_{18} mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina (3.31 g, 63 %) como un sólido amarillo ESI-MS m/z calc. 304.9775, se encontró 305.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.27 minutos

Etapa 4: 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina

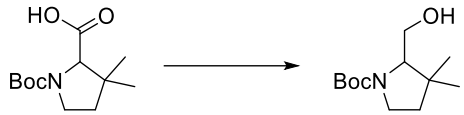


A una solución de 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclopropil]etinil]pirazin-2-amina (19.66 g, 53.761 mmol) en DMF anhidro (150 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (4.5 g, 60 % p/p, 112.51 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. La mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C. Una solución de dimetilsulfato (13.566 g, 10.2 ml, 107.55 mmol) en DMF anhidro (50 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (250 ml) y agua (250 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se evaporaron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0 - 10 % EtOAc en heptano) proporcionó tras la evaporación de los volátiles 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina (14.03 g, 81 %) como un sólido amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 318.9932, se encontró 320.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos ^{1}H NMR

(400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.51 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 1.64 - 1.57 (solapado con agua, m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -68.75 (s, 3F).

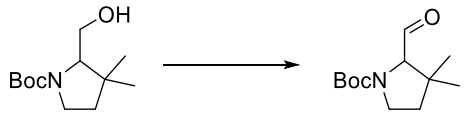
Ejemplo 13: Preparación de 3-bromo-8,8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizina

Etapa 1: 2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



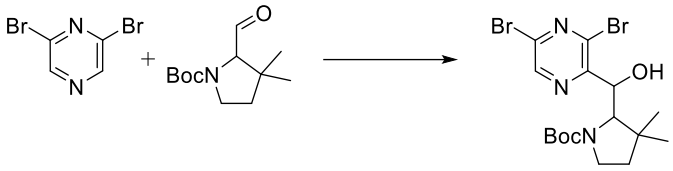
A una solución de ácido 1-*terc*-butoxicarbonil-3,3-dimetil-pirrolidin-2-carboxílico (4.5 g, 18.496 mmol) en THF (80 ml) se añadió borano dimetil sulfuro (4.2400 g, 5.3 ml, 55.812 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 50 °C durante 10 min y se enfrió hasta temperatura ambiente. Se añadió MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración de la mezcla de reacción bajo presión reducida proporcionó 2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.2 g, 99 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.80 – 3.70 (m, 1H), 3.60 – 3.30 (m, 5H), 1.74 – 1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 1.08 (s, 3H), 0.95 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 229.1678, se encontró 174.2 $(M-55)^{+}$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC O.

Etapa 2: 2-formil-3,3-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



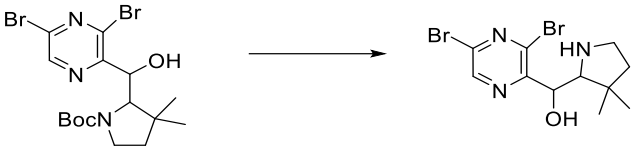
A una solución de 2-(hidroximetil)-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.2 g, 18.297 mmol) en DCM saturado de agua (150 ml) se añadió DMP (15 g, 35.366 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió sílice (20 g) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptanos) produjo después de la evaporación de los volátiles 2-formil-3,3-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.2 g, 96 %) como un aceite incoloro ESI-MS m/z calc. 227.1521, se encontró 172.2 $(M-55)^{+}$; tiempo de retención: 2.03 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.54 – 9.41 (m, 1H), 3.74 – 3.46 (m, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.48 – 1.40 (m, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 3H). Método de LC O.

Etapa 3: 2-[(3,5-dibromopirazin-2-il)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un matraz seco de 100 ml bajo nitrógeno con 2,2,6,6-tetrametilpiperidina (510 mg, 3.6105 mmol) y THF (20 ml). La mezcla se enfrió a -40 °C y se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi en hexanos (1.5 ml de 2.5 M, 3.7500 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos y se enfrió a -100 °C. Se añadió gota a gota durante 40 minutos una solución de 2,6-dibromopirazina (710 mg, 2.9847 mmol) en THF (7 ml). Tras la adición, la mezcla se calentó lentamente a -90 °C durante 23 minutos y se mantuvo a -90 °C - -86 °C (temperatura del baño) durante 8 minutos. La mezcla se volvió a enfriar a -100 °C y se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de 2-formil-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (617 mg, 2.5788 mmol) en THF (5 ml). Tras la adición, la mezcla se agitó a -100 °C durante 10 minutos. Se añadió gota a gota una solución de HOAc (180 mg, 3 mmol) en THF (3 ml) para inactivar la reacción. Se retiró el baño de enfriamiento y se añadieron heptanos (75 ml), seguidos de bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). Las dos capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con heptanos-EtOAc (3:1, 28 ml) y EtOAc (30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Gradiente: 5-80 % MeCN en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Se recogieron las fracciones deseadas, se neutralizaron con bicarbonato sódico acuoso saturado (2 ml) y se concentraron bajo presión reducida para eliminar la mayor parte del MeCN. El residuo se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 2-[(3,5-dibromopirazin-2-il)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.087 g, 91 %) como un aceite de color marrón claro. ESI-MS m/z calc. 463.0106, se encontró 364.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.21 minutos. Método de LC O.

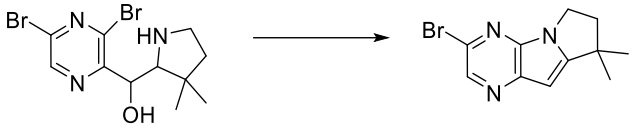
Etapa 4: (3,5-dibromopirazin-2-il)-(3,3-dimetilpirrolidin-2-il)metanol



Se añadió HBr concentrado (en agua) (6.4368 g, 9 ml, 38.186 mmol) a una solución de 2-[(3,5-dibromopirazin-2-il)-hidroxi-metil]-3,3-dimetil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.4 g,

2.8772 mmol) en éter dietílico (18 ml) y agua (9 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se inactivó con bicarbonato sódico acuoso (25 ml) hasta pH = 4-5. La solución acuosa resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 0-20 % de MeCN en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida de las fracciones que contenían el producto para obtener (3,5-dibromopirazin-2-il)-(3,3-dimetilpirrolidin-2-il)metanol (ácido hidrobromhídrico (1)) (1.1 g, 83 %) como sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 362.9582, se encontró 363.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 6.63 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 5.21 (dd, *J* = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 3.72 – 3.57 (m, 1H), 3.20 (br s, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 2H), 1.01 (s, 3H), 0.74 (s, 3H). Método de LC O.

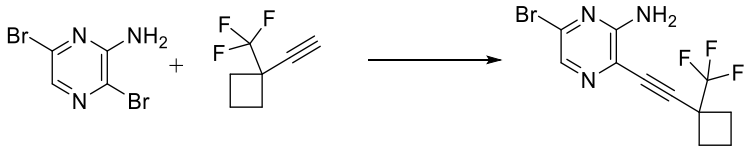
Etapa 5: 3-bromo-8,8-dimetil-6H,7H,8H-pirazino[2,3-b]pirrolizina



A una solución de (3,5-dibromopirazin-2-il)-(3,3-dimetilpirrolidin-2-il)metanol (sal de trifluoroacetato) (4.7 g, 9.8005 mmol) en MeCN (85 ml) se añadió TEA (10.164 g, 14 ml, 100.44 mmol). La mezcla de reacción se agitó a reflujo durante 1.5 h. La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió Ms_2O (5 g, 28.703 mmol) por porciones. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Se añadieron agua (30 ml) y salmuera (40 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20 % EtOAc en heptanos) produjo tras la evaporación de los volátiles y secado al alto vacío 3-bromo-8,8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizina (2.4 g, 91 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.26 (br. T, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.42 (br. T, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 265.0215, se encontró 266.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.87 minutos. Método de LC P.

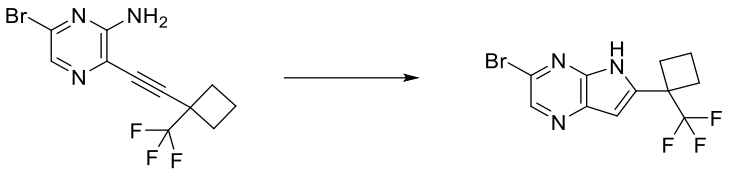
Ejemplo 14: Preparación de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazina

Etapa 1: 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]etinil]pirazin-2-amina



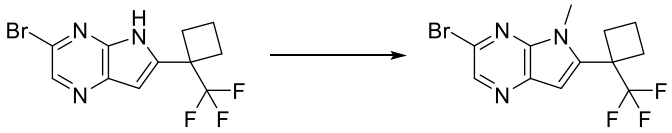
Se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos una solución de 3.6-dibromopirazin-2-amina (1.56 g, 6.169 mmol) en THF anhidro (31 ml), después se añadieron trietilamina (1.05 ml, 7.533 mmol), CuI (94 mg, 0.4936 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (175 mg, 0.2493 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió lentamente gota a gota 1-etinil-1-(trifluorometil)-ciclobutano (910.5 mg, 6.147 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 5 horas y después se diluyó con EtOAc. La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con EtOAc. El producto se purificó por cromatografía en gel de sílice (columna de 120 g, gradiente: EtOAc al 0-50 % en hexano, 30 min) y cromatografía de fase inversa (C_{18}, agua/I (0-100 % durante 25 min) para proporcionar 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclobutil]etinil]pirazin-2-amina como un sólido amarillo (1.1408 g, 57 %), ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.86 (s, 1H), 7.12 (s, 2H), 2.70 – 2.53 (m, 4H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 2.07 – 1.95 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 318.9932, se encontró 320.022 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.672 minutos. Método de LC B.

Etapa 2: 3-bromo-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una suspensión de 6-bromo-3-[2-[1-(trifluorometil)ciclobutil]etil]pirazin-2-amina (1.24 g, 3.874 mmol) en *t*-BuOH (13 ml) se añadió *terc*-butóxido sódico (2.18 g, 19.43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 4 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se suspendió en agua (10 ml). La suspensión se agitó durante 10 minutos en un baño helado y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida. El sólido anaranjado se secó bajo presión reducida para obtener 3-bromo-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.24 g, 99 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 2.74 – 2.59 (m, 4H), 2.12 – 1.91 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 318.9932, se encontró 319.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.62 minutos. Método de LC B.

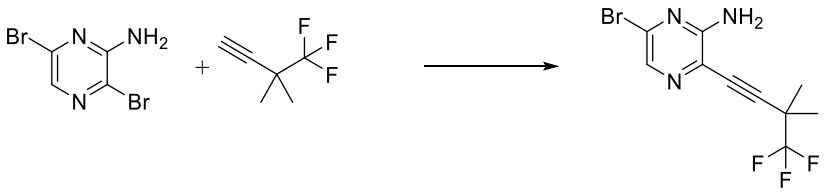
Etapa 3: 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-bromo-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (909.4 mg, 2.812 mmol) en DMF (20 ml) a 0 °C se añadió NaH (en aceite mineral) (136 mg de 60 % p/p, 3.400 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 25 minutos y después se añadió yoduro de metilo (196 µl, 3.148 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora en un baño de hielo y después se añadió hielo a la reacción. La suspensión se diluyó con agua y se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos. El sólido se filtró y se lavó con agua y se secó al vacío para proporcionar 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazina (889.6 mg, 94 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 3.71 (s, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 2H), 2.74 – 2.62 (m, 2H), 2.37 – 2.22 (m, 1H), 2.07 – 1.94 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 333.00885, se encontró 333.97 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.71 minutos. Método de LC B.

Ejemplo 15: Preparación de 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina

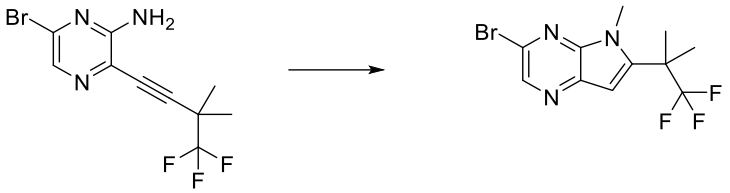
Etapa 1: 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)pirazin-2-amina



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno que contenía una solución de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (11.31 g, 83.092 mmol) en THF (250 ml) se añadió 3.6-dibromopirazin-2-amina (9.15 g, 36.181 mmol), trietilamina (12.342 g, 17 ml, 121.97 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3.52 g, 5.0150 mmol) y yoduro de cobre (800 mg, 4.2006 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.57 g, 2.2368 mmol) y yoduro de cobre (450 mg, 2.3628 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó durante 2 horas a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.583 g, 2.2553 mmol) y yoduro de cobre (472 mg, 2.4783 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó durante 16 horas a ta bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró en Celite, y la torta se lavó con acetonitrilo (5 x 30 ml). Se realizó la purificación mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente 5 - 80 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100

ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ynil)pirazin-2-amina (6.82 g, 60 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 306.9932, se encontró 308.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 5.11 (br s, 2H), 1.56 (solapado con agua, s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -77.85 (s, 3F). Método de LC O.

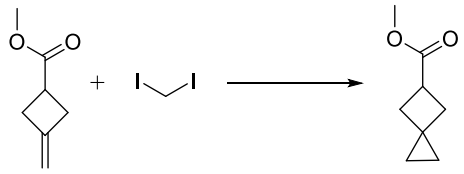
Etapa 2: 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inoil)pirazin-2-amina (10.8 g, 35.019 mmol) en DMF anhidro (280 ml), en un matraz secado a la llama, a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (3.15 g, 60 % p/p, 78.758 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 60 min. La mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de sulfato de dimetilo (8.7780 g, 6.6 ml, 69.594 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a la mezcla a 0 °C durante 45 min utilizando un conductor de jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min más. A continuación, se añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 l) y agua (2 l). La mezcla se agitó a ta durante 10 min. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío para obtener 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina (10 g, 87 %) como un sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 321.0088, se encontró 322.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos. Método de LC O.

Ejemplo 16: Preparación de 3-bromo-5-metil-6-espiro[2,3]hexan-5-il-pirrolo[2,3-b]pirazina

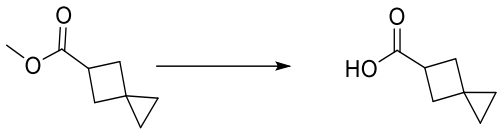
Etapa 1: Espiro[2,3]hexano-5-carboxilato de metilo



A una solución de dietilzinc en hexanos (119 ml de 1 M, 119.00 mmol) en DCM (27.5 ml) se añadió una solución de TFA (13.480 g, 9.2 ml, 117.04 mmol) en DCM (27.5 ml) gota a gota a 0 °C durante 30 min. Se añadió una solución de diiodometano (30.239 g, 9.2 ml, 111.77 mmol) en DCM (27.5 ml) gota a gota a 0 °C durante 45 min. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 1 h. Se añadió a la mezcla de reacción una solución de 3-metilenciclobutanocarboxilato de metilo (5 g, 38.445

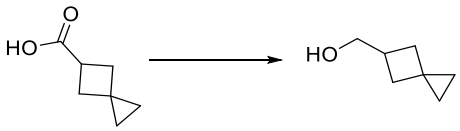
mmol) en DCM (27.5 ml). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante 48 h. Se añadió una solución saturada de cloruro amónico (100 ml) y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron cuidadosamente bajo presión reducida para obtener el espiro[2,3]hexano-5-carboxilato de metilo crudo (12.5 g, 100 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.71 (s, 3H), 3.34 - 3.24 (m, 1H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 2H), 0.53 - 0.38 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 140.0837, se encontró 141.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC O.

Etapa 2: Ácido espiro[2,3]hexano-5-carboxílico



A una solución agitada de espiro[2,3]hexano-5-carboxilato de metilo (37.5 g, 9.0954 mmol) en DCE (22 ml) se añadió NaOH (1.1 g, 27.502 mmol) en MeOH (10 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron éter (50 ml) y agua (80 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se lavó con éter (2 x 80 ml) y después se acidificó con una solución de HCl 6 N (5 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener ácido espiro[2,3]hexano-5-carboxílico (890 mg, 76 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.06 (br s, 1H), 3.17 (tt, *J* = 9.4, 7.3 Hz, 1H), 2.38 - 2.29 (m, 2H), 2.23 - 2.13 (m, 2H), 0.50 - 0.32 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 126.0681, se encontró 127.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos. Método de LC O.

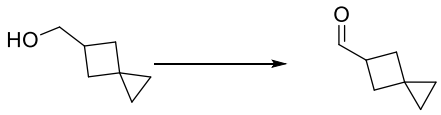
Etapa 3: espiro[2,3]hexan-5-ilmetanol



A una solución de ácido espiro[2,3]hexano-5-carboxílico (7.28 g, 46.974 mmol) en THF anhidro (216 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de complejo borano-THF (60 ml de 1 M, 60,000 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, después se inactivó con agua (50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se añadieron éter dietílico (400 ml) y agua (350 ml). La fase acuosa se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml) y los compuestos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (600 ml), se secaron sobre

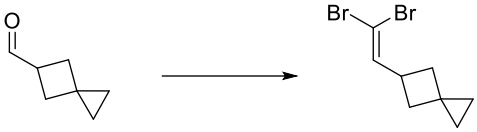
sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar espiro[2,3]hexano-5-ilmetanol (7.9 g, 100 %) como un líquido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 3.73 - 3.69 (m, 2H), 2.67 - 2.54 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 2H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 0.46 - 0.34 (m, 4H), (1H ausente, protón lábil).

Etapa 4: espiro[2,3]Hexano-5-carbaldehído



A una mezcla agitada de espiro[2,3]hexan-5-ilmetanol (7.467 g, 51.191 mmol) y TEMPO (925 mg, 5.9202 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C se añadió una solución de bromuro sódico (3.1 g, 30.128 mmol) en agua (40 ml). Esta suspensión se agitó a esa temperatura durante 15 min y después se añadió gota a gota una solución de hipoclorito sódico (en agua) (53 ml de 10 % p/v, 71.196 mmol) con bicarbonato sódico (8.9 g, 105.94 mmol) a lo largo de 1 h, evitando utilizar el exceso de bicarbonato sódico del fondo del matraz. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se diluyó con agua destilada (40 ml). La fase acuosa se separó y luego se extrajo con DCM (3 x 70 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera (250 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener espiro[2,3]hexano-5-carbaldehído (5.6389 g, 100 %) como un líquido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.80 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 3.32 - 3.19 (m, 1H), 2.45 - 2.21 (m, 4H), 0.54 - 0.35 (m, 4H).

Etapa 5: 5-(2,2-dibromovinil)espiro[2,3]hexano



A una solución de espiro[2,3]hexano-5-carbaldehído (6.52 g, 59.190 mmol) en DCM (290 ml) se añadió trifenilfosfina (47 g, 177.40 mmol). La mezcla se colocó en un baño de agua y se añadió gota a gota durante 1 hora una solución de CBr_4 (30 g, 89.558 mmol) en DCM (40 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el precipitado resultante se trituró en pentano (100 ml). El solvente se filtró sobre una almohadilla de sílice y la torta de sílice se lavó con pentano (3 x 100 ml). El solvente se eliminó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (isocrática: 100 % heptanos) produjo tras la evaporación de los volátiles 5-(2,2-dibromovinil)espiro[2,3]hexano (16.7 g, 66 %) como un líquido incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.67 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H),

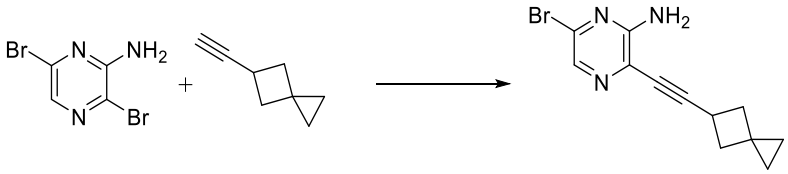
3.38 - 3.23 (m, 1H), 2.37 - 2.27 (m, 2H), 2.16 - 2.07 (m, 2H), 0.52 - 0.36 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 305.8867, no se encontró ionización; tiempo de retención: 2.39 minutos. Método de LC O.

Etapa 6: 5-etinilespiro[2,3]hexano



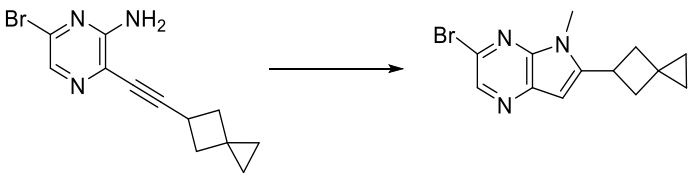
A una solución de 5-(2,2-dibromovinil)espiro[2,3]hexano (13.6 g, 31.651 mmol) en THF anhidro (113 ml) se añadió *n*-BuLi (solución en hexanos) (28 ml de 2.5 M, 70,000 mmol) gota a gota durante 30 minutos a -78 °C. Tras la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y 30 minutos. Después se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (2.2 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró sobre algodón para dar 5-etinilspiro[2,3]hexano (3.3602 g, 100 %) como solución en THF (113 ml). El producto se usó como una solución durante la etapa siguiente.

Etapa 7: 6-bromo-3-(2-espiro[2,3]hexan-5-iletinil)pirazin-2-amina



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno que contenía una solución de 5-etilspiro[2,3]hexano (3.36 g, 31.649 mmol) en THF (26 ml) se añadieron 3.6-dibromopirazin-2-amina (4.6 g, 17.826 mmol), TEA (7.3326 g, 10.1 ml, 72.464 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (1.3 g, 1.8151 mmol) y CuI (345 mg, 1.7934 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró en celite, y la torta se lavó con acetonitrilo (5 x 50 ml). Los orgánicos se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 5-100 % de MeCN en agua con 0.1 % de ácido fórmico) para obtener tras la evaporación del MeCN y la extracción con DCM (3 x 150 ml) 6-bromo-3-(2-espiro[2,3]hexano-5-iletinil)pirazin-2-amina (3.52 g, 71 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.79 (s, 1H), 6.99 (br s, 2H), 3.50 (tt, *J* = 8.9, 7.7 Hz, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 4H), 0.52 - 0.40 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 277.0215, se encontró 278.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC O.

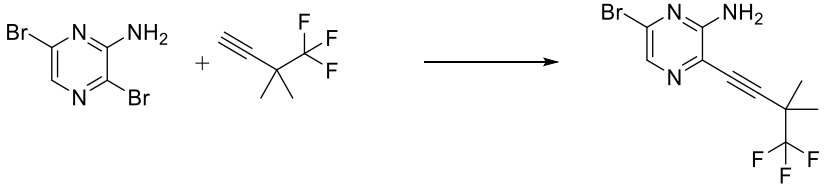
Etapa 8: 3-bromo-5-metil-6-espiro[2,3]hexan-5-il-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-bromo-3-(2-espiro[2,3]hexano-5-iletinil)pirazin-2-amina (3.52 g, 12.642 mmol) en DMF anhidra (22 ml), en un matraz flameado a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (1.1 g, 60 % p/p, 27.503 mmol) por porciones. La mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas. Se añadió gota a gota dimetilsulfato (3.5838 g, 2.7 ml, 28.356 mmol) en DMF (7 ml) a 0 °C durante 15 minutos, y la reacción se agitó durante 30 minutos. Se añadieron agua (150 ml), una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y EtOAc (200 ml), y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente 0 - 10 % EtOAc en heptanos) proporcionó tras la evaporación de los volátiles y la liofilización 3-bromo-5-metil-6-espiro[2,3]hexano-5-il-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.65 g, 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.42 (s, 1H), 6.56 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.60 - 2.47 (m, 4H), 0.64 - 0.56 (m, 2H), 0.54 - 0.46 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 291.0371, se encontró 292.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.31 minutos. Método de LC P.

Ejemplo 17: Preparación de 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina

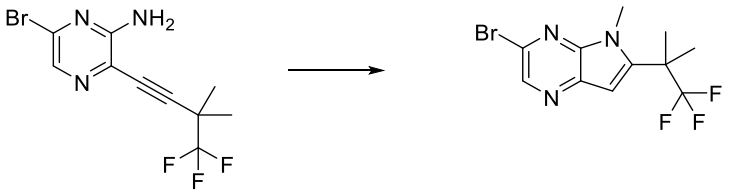
Etapa 1: 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inil)pirazin-2-amina



En un matraz bajo atmósfera de nitrógeno que contenía una solución de 4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ino (11.31 g, 83.092 mmol) en THF (250 ml) se añadió 3.6-dibromopirazin-2-amina (9.15 g, 36.181 mmol), trietilamina (12.342 g, 17 ml, 121.97 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (3.52 g, 5.0150 mmol) y yoduro de cobre(I) (800 mg, 4.2006 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en atmósfera de nitrógeno durante 2 horas. Se añadieron a la mezcla dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.57 g, 2.2368 mmol) y yoduro de cobre(I) (450 mg, 2.3628 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se

agitó durante 2 horas a ta bajo atmósfera de nitrógeno. Se añadieron a la mezcla dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (1.583 g, 2.2553 mmol) y yoduro de cobre (472 mg, 2.4783 mmol) y la mezcla se enjuagó con nitrógeno durante 5 min. La mezcla se agitó durante 16 horas a ta bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se filtró en Celite, y la torta se lavó con acetonitrilo (5 x 30 ml). Se realizó la purificación mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente 5 - 80 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para obtener 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-ynil)pirazin-2-amina (6.82 g, 60 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 306.9932, se encontró 308.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.98 (s, 1H), 5.11 (br s, 2H), 1.56 (solapado con agua, s, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -77.85 (s, 3F). Método de LC O.

Etapa 2: 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina

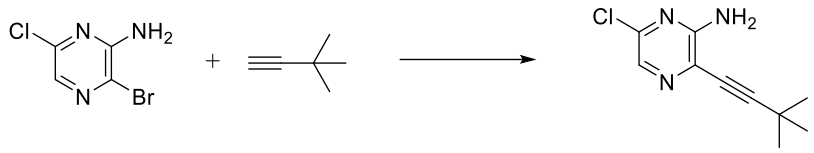


A una solución de 6-bromo-3-(4,4,4-trifluoro-3,3-dimetil-but-1-inoil)pirazin-2-amina (10.8 g, 35.019 mmol) en DMF anhidro (280 ml), en un matraz secado a la llama, a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (3.15 g, 60 % p/p, 78.758 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 60 minutos. La mezcla se dejó enfriar hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de sulfato de dimetilo (8.7780 g, 6.6 ml, 69.594 mmol) en DMF anhidra (100 ml) a la mezcla a 0 °C durante 45 min utilizando un conductor de jeringa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos más. A continuación, se añadieron una solución acuosa saturada de NH_4Cl (2 l) y agua (2 l). La mezcla se agitó a ta durante 10 minutos. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua fría (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío para obtener 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1.1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina (10 g, 87 %) como sólido marrón. ESI-MS m/z calc. 321.0088, se encontró 322.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos. Método de LC O.

Síntesis de ésteres bicíclicos sustituidos e intermedios alquilfosfonato

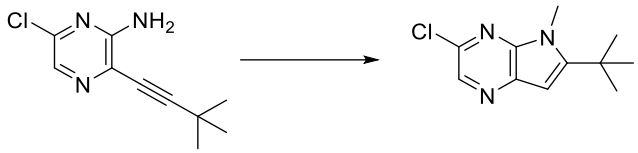
Ejemplo 18: Preparación de 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

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 sobre 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 NMR (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, se encontró 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, se encontró 210.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC I.

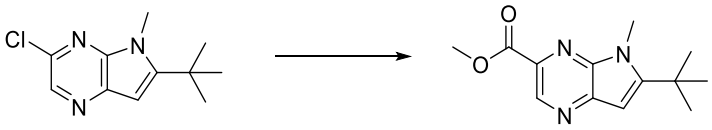
Etapa 2: 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



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 yoduro de metilo (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 yoduro de metilo (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

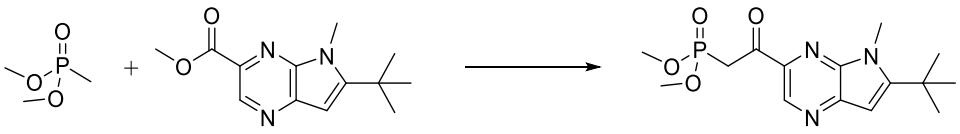
(3 x 150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-3-cloro-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina crudo (9.6 g, 76 %) como aceite rojo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.34 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 223.0876, se encontró 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 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (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 sobre 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 de metilo (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, se encontró 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.7 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

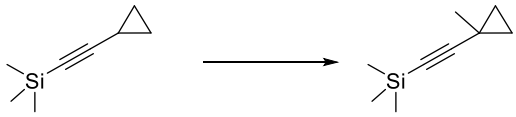


Se añadió LiHMDS (en THF) (41 ml de 1 M, 41.000 mmol) a una solución de dimetilmetilfosfonato (2.5212 g, 2.2 ml, 20.320 mmol) en THF (130 ml) mantenida a 0 °C. Esta solución se dejó agitando durante 30 min a esta temperatura. Se añadió a 0 °C una solución de 6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (4.53 g, 18.300 mmol) en THF (50 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada

de cloruro de amonio (50 ml). Se añadió gota a gota HCl acuoso 1 N (100 ml) a la suspensión hasta que el sólido se disolvió en su mayor parte. Luego las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-5 % de MeOH en DCM) para obtener 2.53 g de producto puro como sólido amarillo. Las fracciones mezcladas se combinaron, se evaporaron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía en fase inversa (5 %-100 % MeCN en agua) para obtener 3.04 g de producto puro como sólido amarillo. Los dos productos se combinaron para obtener 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (5.45 g, 88 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.07 (d, *J* = 22.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 1.56 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 339.1348, se encontró 340.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.62 minutos. Método de LC J.

Ejemplo 19: Preparación de 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo

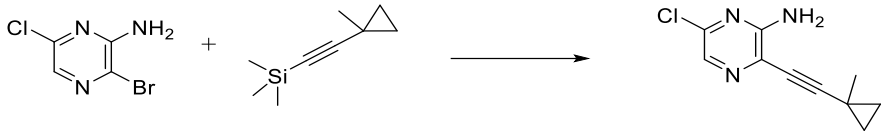
Etapa 1: Trimetil-[2-(1-metilciclopropil)etinil]silano



A una solución de 2-ciclopropiletinil(trimetil)silano (8.54 g, 10.047 ml, 61.758 mmol) en Et_2O (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 yoduro de metilo (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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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, se encontró 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

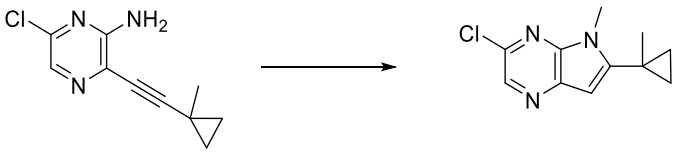
μm, modo de control: flujo: 3.3 ml/min, modo de relación dividida: 33:1, flujo dividido: 165 ml/min, gas portador: He. Temperatura del inyector 250 ºC, temperatura FID 300 ºC, línea de transferencia MSD 250 ºC, retardo de solvente: 3 min. Temperatura del horno: isoterma a 40 ºC durante 1 min, después calentamiento lineal a 10 ºC/min hasta 100 ºC, después 20 ºC/min hasta 220 ºC después isoterma 220 ºC 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 roció 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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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, se encontró 208.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos; método de LC I.

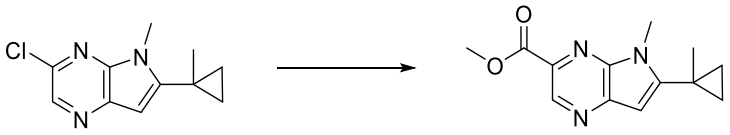
Etapa 3: 3-cloro-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina



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 yoduro de metilo (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 yoduro de metilo (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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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 bajo 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, se encontró 222.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos; método de LC I.

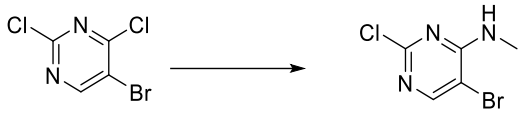
Etapa 4: 5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



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 roció con nitrógeno durante 15 minutos y luego se añadió Pd(dppf)Cl_2.DCM (872 mg, 1.0678 mmol). La suspensión se roció 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. ESI-MS *m/z* calc. 245.11642, se encontró 246.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.66 minutos; método de LC I.

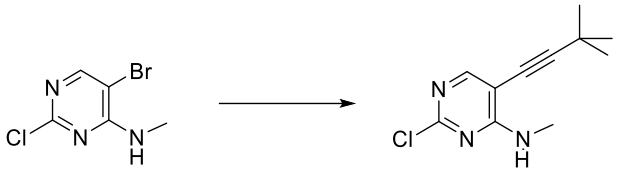
Ejemplo 20: Preparación de 1-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

Etapa 1: 5-bromo-2-cloro-*N*-metil-pirimidin-4-amina



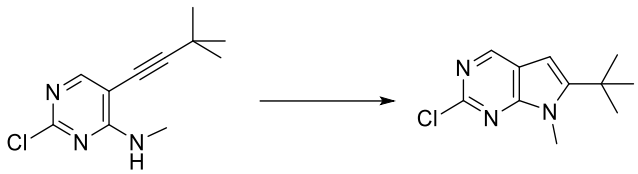
A una solución de 5-bromo-2,4-dicloropirimidina (16 g, 70.214 mmol) en metanol (130 ml) se añadió gota a gota metilamina en etanol (461.54 mg, 1.85 ml de 33 % p/p, 4.9041 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó durante 20 minutos a 0 °C y durante 3 horas a temperatura ambiente. El solvente se evaporó y el residuo 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 sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró bajo presión reducida, y se recristalizó en heptano y acetato de etilo. El sólido se filtró en un 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 NMR (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, se encontró 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



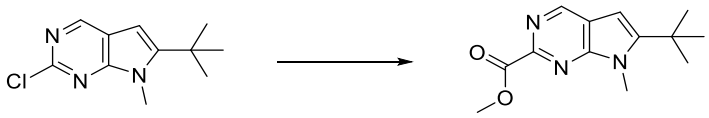
Se solubilizó 5-Bromo-2-cloro-*N*-metil-pirimidin-4-amina (8.459 g, 36.122 mmol) en THF (80 ml) y se añadió trietilamina (80 ml) gota a gota a la solución. Se añadieron CuI (340 mg, 1.7852 mmol) y clorhidrato de bis(trifenilfosfino)paladio(II) (1.27 g, 1.8094 mmol). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 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 bajo presión reducida y se purificó por cromatografía ultrarrápida (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 NMR (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, se encontró 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



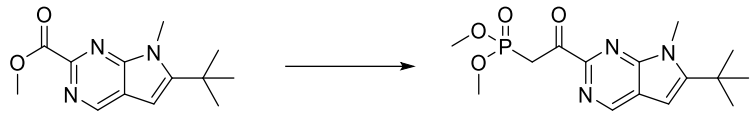
A una solución de 2-cloro-5-(3,3-dimetilbut-1-inil)-*N*-metil-pirimidin-4-amina (5.725 g, 20.422 mmol) en THF (140 ml) se añadió TBAF en THF (61 ml de 1 M, 61.000 mmol) y la mezcla se agitó durante toda la noche a 65 °C. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se disolvió en EtOAc (400 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 200 ml) y salmuera (2 x 300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. Después, el producto crudo se purificó por cromatografía rápida inversa en gel de sílice (gradiente: acetonitrilo al 0 al 80 % en solución acuosa de ácido fórmico, 12 CV). Las fracciones puras se concentraron bajo 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 bajo 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 NMR (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, se encontró 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 $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (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 bajo 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 bajo 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 NMR (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, se encontró 248.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC I.

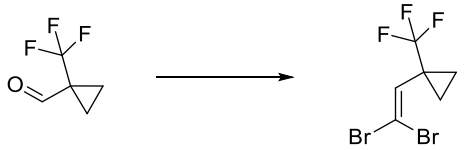
Etapa 5: 1-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona



A una solución agitada de dimetilmetilfosfonato (400 µl, 3.740 mmol) en THF (17.6 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LiHMDS (en solución de THF) (4.85 ml de 1 M, 4.850 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de 6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-carboxilato de metilo (602 mg, 2.434 mmol) en THF anhidro (5.6 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla bifásica se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía de fase normal (40 g de gel de sílice, 0-100 % de EtOAc-Hex, corrida de 15 minutos) para dar un aceite amarillo claro de 1-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (583 mg, 71 %) ESI-MS *m/z* calc. 339.1348, se encontró 340.606 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.001 minutos. Método de LC A.

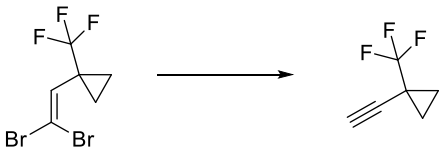
Ejemplo 21: Preparación de 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]131xtracto

Etapa 1: 1-(2,2-dibromovinil)-1-(trifluorometil)ciclopropano



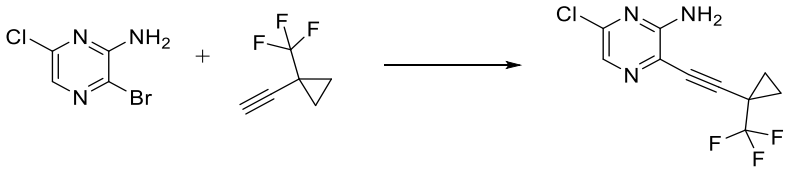
A una solución de 1-(trifluorometil)ciclopropanocarbaldehído (13.886 g, 100.56 mmol) en DCM se añadió CBr4 (50 g, 150.77 mmol). La mezcla se colocó en un baño de agua y se añadió trifenilfosfina (80 g, 305.01 mmol) por porción durante 1 hora. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. 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 bajo 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 bajo 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



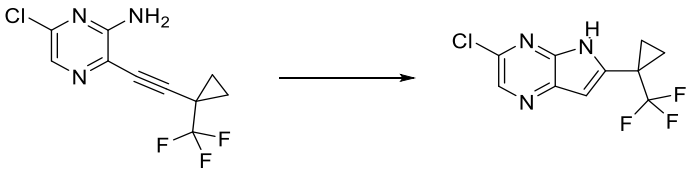
A una solución de 1-(2,2-dibromovinil)-1-(trifluorometil)ciclopropano (27.5 g, 70.175 mmol) en THF anhidro (200 ml) se añadió gota a gota *n*-BuLi (solución en hexanos) (62 ml de 2.5 M, 155.00 mmol) durante 30 minutos a -78 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 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 bajo 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, se encontró 262.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.8 minutos. Método de LC I.

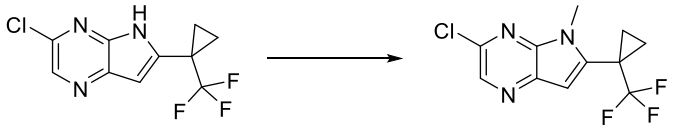
Etapa 4: 3-cloro-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



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

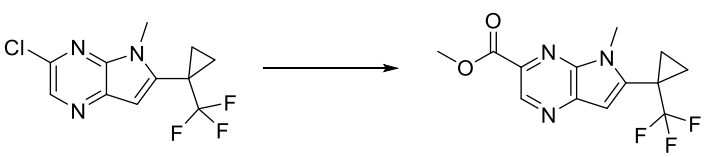
inactivó con agua (20 ml). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y se añadió solución acuosa saturada de cloruro de amonio (300 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 20 minutos. El precipitado resultante se filtró y se lavó con agua destilada (2 x 50 ml). El precipitado se disolvió en EtOAc (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo 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, se encontró 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



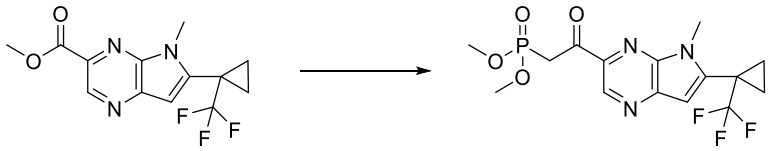
Se añadió hidruro de sodio (60 % p/p en aceite) (1.18 g, 29.503 mmol) por porción a una solución de 3-cloro-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.81 g, 14.242 mmol) en DMF (76 ml) a 0 °C. La suspensión se agitó a esta temperatura durante 15 min. Se añadió dimetilsulfato (2.7993 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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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, se encontró 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 Pd(dppf)Cl2.DCM (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 bajo 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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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, se encontró 300.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.96 minutos. Método de LC J.

Etapa 7: 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]135xtracto

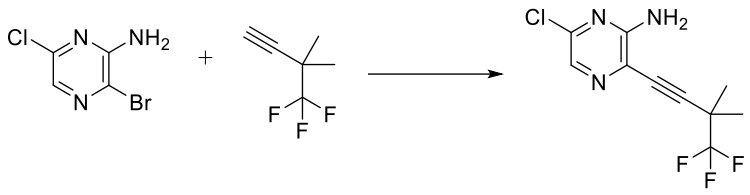


En un matraz de fondo redondo secado al horno, se disolvió [metoxi(metil)fosforil]oximetano (190 µl, 1.753 mmol) en THF (12.5 ml). Se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota una solución de [bis(trimetilsilil)amino]litio (3.4 ml de 1 M, 3.400 mmol) en THF. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución de 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.671 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Tras agitar durante 1 hora, se extrajo con EtOAc (2× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos durante 15 minutos) proporcionó 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]135xtracto

(340 mg, 52 %) como un aceite amarillo que cristalizó al reposar. ESI-MS *m/z* calc. 391.09088, se encontró 392.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.57 minutos. Método de LC B.

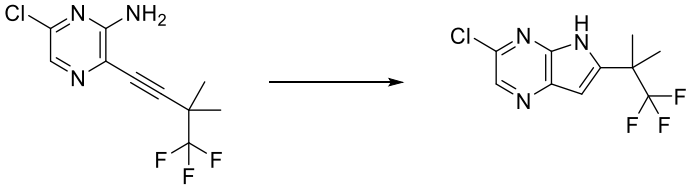
Ejemplo 22: Preparación de 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]135xtracto

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, se encontró 264.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos. Método de LC I.

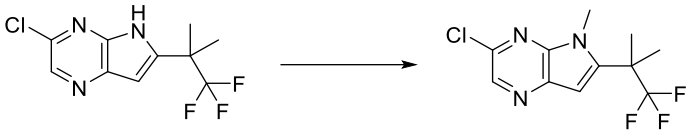
Etapa 2: 3-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



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

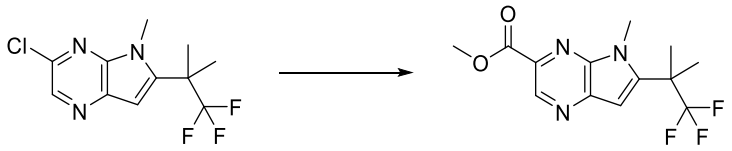
secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente: 5-100 % de MeOH en agua con ácido fórmico al 0.1 %) para proporcionar 3-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (2.4 g, 32 %) ^{1}H NMR (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, se encontró 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 sobre 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, se encontró 278.1 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 4.54 minutos. Método de LC I.

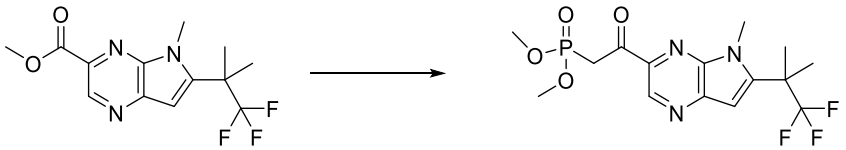
Etapa 4: 5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo



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 Pd(dppf)Cl_2.DCM (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 bajo 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 sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo 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, se encontró 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, se encontró 302.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.05 minutos; método de LC J.

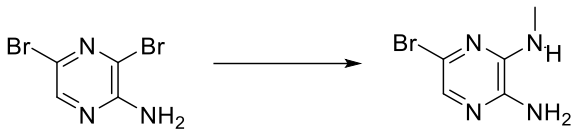
Etapa 5: 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]138xtracto



En un matraz de fondo redondo secado al horno, se disolvió [metoxi(metil)fosforil]oximetano (190 µl, 1.753 mmol) en THF (12.5 ml). Se enfrió a 0 °C antes de añadir gota a gota una solución de [bis(trimetilsilil)amino]litio (3.4 ml de 1 M, 3.400 mmol) en THF. Después de agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución de 5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (500 mg, 1.671 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 3 horas y a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Tras agitar durante 1 hora, se extrajo con EtOAc (2× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos durante 15 minutos) proporcionó 2-dimetoxifosforil-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]138xtracto (340 mg, 52 %) como un aceite amarillo que cristalizó al reposar. ESI-MS m/z calc. 391.09088, se encontró 392.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.57 minutos. Método de LC B.

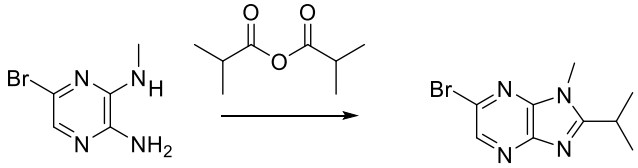
Ejemplo 23: Preparación de 2-dimetoxifosforil-1-(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)138xtracto

Etapa 1: 5-bromo-N3-metil-pirazin-2,3-diamina



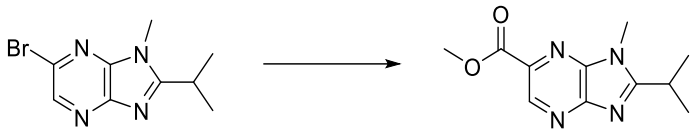
Una suspensión de 3,5-dibromopirazin-2-amina (1 g, 3.9542 mmol) en $MeNH_2$ en agua (10 ml de 40 % p/v, 128.80 mmol) se calentó en un reactor de microondas a 130 °C durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se extrajo con DCM (3 x 15 ml), se secó en $MgSO_4$, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar 5-bromo-N3-metil-pirazin-2,3-diamina (802 mg, 100 %) como un sólido tostado. ^{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, se encontró 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



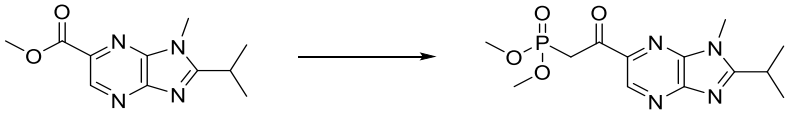
A una solución de 2-metilpropanoato de 2-metilpropanoilo (248.04 mg, 0.260 ml, 1.5679 mmol) en ácido isobutírico (2 ml) se añadió 5-bromo-*N*3-metil-pirazin-2,3-diamina (300 mg, 1.4775 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se calentó en un reactor de microondas 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 °C 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, se encontró 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 °C 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, se encontró 235.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos; método de LC D.

Etapa 4: 2-dimetoxifosforil-1-(2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-b]pirazin-5-il)140xtracto

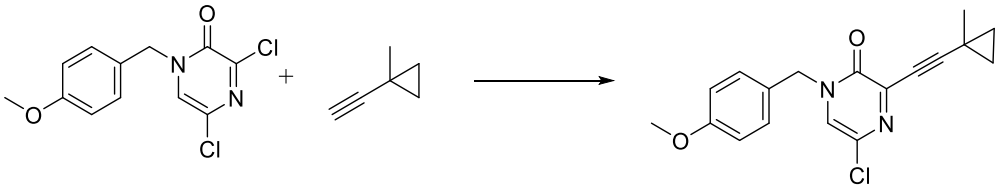


En un matraz de fondo redondo secado al horno, se disolvió [metoxi(metil)fosforil]oximetano (501 mg, 4.038 mmol) en THF (20 ml). La solución se enfrió a 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de [bis(trimetilsilil)amino]litio (8.1 ml de 1 M, 8.100 mmol). Tras agitar a 0 °C durante 30 minutos, se añadió gota a gota una solución de 2-isopropil-3-metil-imidazo[4,5-*b*]pirazina-5-carboxilato de metilo (946 mg, 4.038 mmol) en THF (5 ml). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se inactivó con la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). Tras agitar durante 1 hora, se extrajo con EtOAc (2× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (0-100 % EtOAc/hexanos durante 30 minutos) proporcionó (2-(2-isopropil-1-metil-1*H*-imidazo[4,5-b]pirazin-6-il)-2-oxoetil)fosfonato de dimetilo (382 mg, 29 %) como un aceite amarillo.

ESI-MS *m/z* calc. 326.11438, se encontró 327.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.79 minutos. Método de LC A.

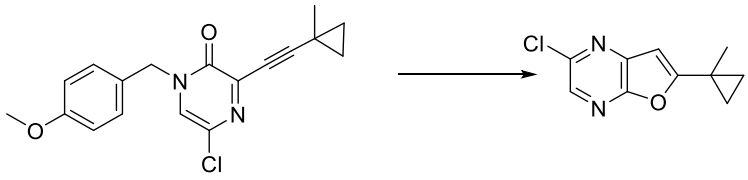
Ejemplo 24: Preparación de 2-dimetoxifosforil-1-[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]141xtracto

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 sobre 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 en gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como un aceite de color amarillo 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil] -3-[2-(1-metilciclopropil)etinil]pirazin-2-ona (287 mg, 71 %), ^{1}H NMR (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, se encontró 329.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos; método de LC A.

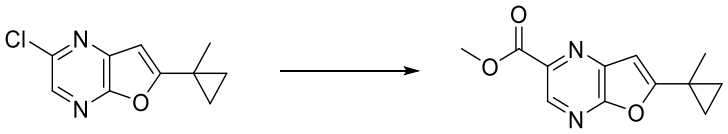
Etapa 2: 2-cloro-6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina



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 purificado 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 30 %

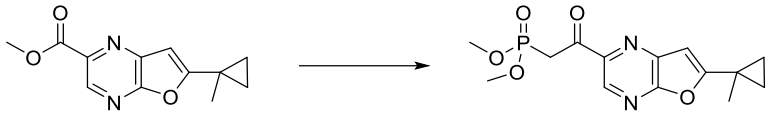
en hexanos para dar como un sólido de color amarillo pálido 2-cloro-6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina (148.0 mg, 82 %), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.14 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.07 – 0.99 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 208.04034, se encontró 209.2 $(M+1)^+$; 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 de 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]pirazin-2-carboxilato de metilo (77 mg, 48 %), ^{1}H NMR (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, se encontró 233.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos; método de LC A.

Etapa 4: 2-dimetoxifosforil-1-[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]142xtracto

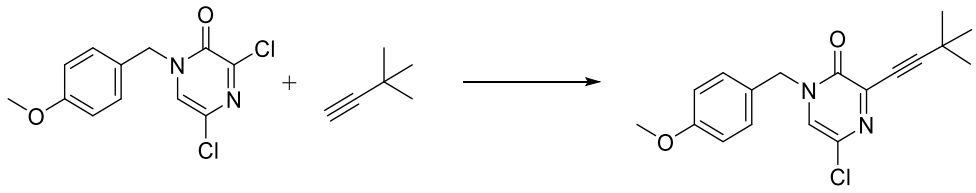


Se secó con llama un matraz y después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con metilfosfonato de dimetilo (823.60 mg, 710 µl, 6.6379 mmol) y THF anhidro (35 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (13.0 ml de 1 M, 13.000 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, transcurridos los cuales se añadió gota a gota una solución de 6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (1.5 g, 6.4525 mmol) en THF anhidro (15 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó

enérgicamente durante 30 minutos. A continuación, se separaron las capas y las capas acuosas se extrajeron con acetato de etilo (3 x 40 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente: de 0 a 100 % de acetato de etilo en heptanos; 10 CV, después 100 % de acetato de etilo; 4 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secaron al alto vacío para obtener 2-dimetoxifosforil-1-[6-(1-metilciclopropil)furo[2,3-b]pirazin-2-il]-acetaldehído (1.58 g, 75 %) como un polvo amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 324.0875, se encontró 325.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos. Método de LC I.

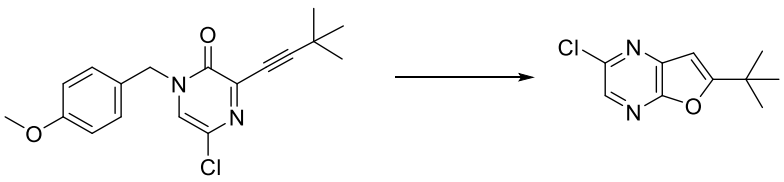
Ejemplo 25: Preparación de 1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

Etapa 1: 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



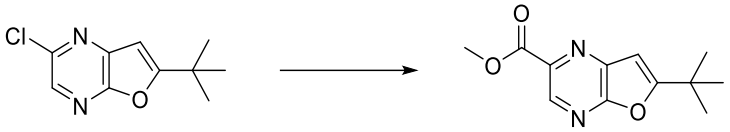
En un vial de microondas de 20 ml se cargó 3,5-dicloro-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (457 mg, 1.603 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfino) paladio(II) (21 mg, 0.02992 mmol), CuI (14 mg, 0.07351 mmol) en DMF (3.5 ml) y TEA (1.3 ml, 9.327 mmol). Después, se añadió 3,3-dimetilbut-1-ino (290 µl, 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 sobre 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 de gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 80 % en hexanos para proporcionar como un aceite amarillo 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (457 mg, 86 %), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) 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, se encontró 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



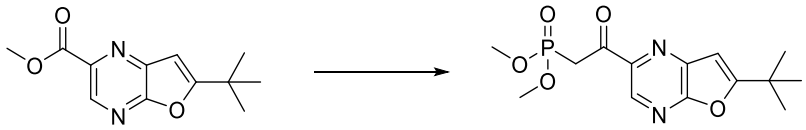
A una solución de 5-cloro-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (453 mg, 1.369 mmol) en DCM (9.0 ml), se añadieron trifluorometanosulfonato (18 mg, 0.07006 mmol) (sal de plata) y TFA (950 µl, 12.33 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. El residuo se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de hexanos al 100 % a acetato de etilo al 30 % en hexanos para dar como un sólido blanquecino 6-*terc*-butil-2-cloro-furo[2,3-b]pirazina (258.0 mg, 89 %), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.21 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 210.05598, se encontró 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 hexanos al 100 % a acetato de etilo al 50 % en hexanos para dar como un sólido blanco 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-carboxilato de metilo (238 mg, 73 %) ^{1}H NMR (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, se encontró 235.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 1-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

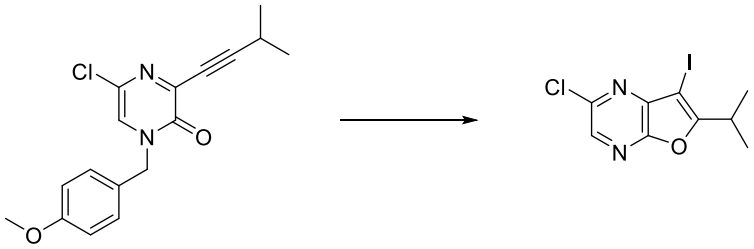


A una solución agitada de dimetilmetilfosfonato (3.48 g, 3.0000 ml, 28.047 mmol) en THF seco (155 ml) a 0 °C se añadió gota a gota LiHMDS (en solución de THF) (53 ml de 1 M, 53.000 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se añadió una solución de 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (6.22 g, 26.553 mmol) en THF seco (62 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos. La reacción se inactivó añadiendo una

solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y la mezcla bifásica se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía en gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 40 % de acetona en heptano. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó al vacío para proporcionar 1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (8.29 g, 96 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.96 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.02 (d, *J* = 22.7 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.45 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 326.1032, se encontró 327.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.92 minutos. Método de LC J.

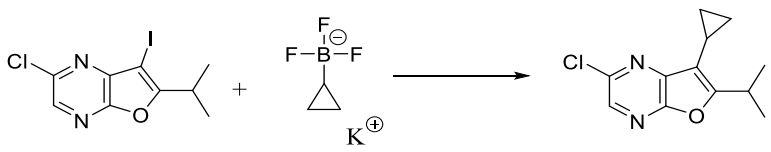
Ejemplo 26: Preparación de –(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

Etapa 1: 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina



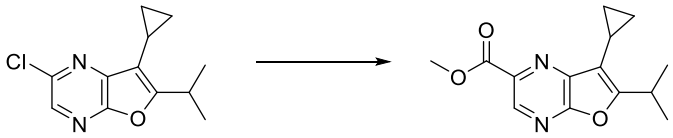
A una solución de 5-cloro-1-[(4-metoxifenil)metil]-3-(3-metilbut-1-inil)pirazin-2-ona (1.39 g, 4.3879 mmol) en DCM seco (28 ml), se añadió lentamente yodo (1.4 g, 5.5160 mmol) en DCM (28 ml) durante 30 minutos y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El solvente se evaporó, 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 proporcionar 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (1.1 g, 74 %) como un sólido de color 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, se encontró 323.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.14 minutos; método de LC E.

Etapa 2: 2-cloro-7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina



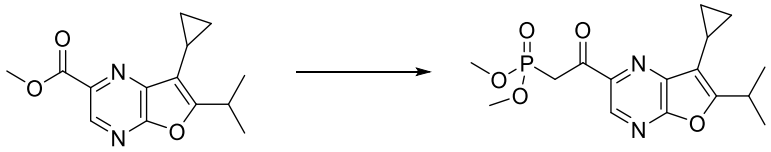
A un recipiente con tapón de rosca de 250 ml se añadió 2-cloro-7-yodo-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (0.953 g, 2.955 mmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (434 mg, 2.933 mmol), carbonato de cesio (3.104 g, 9.527 mmol), Xantphos (122 mg, 0.2108 mmol), y $PdOAc_2$ (36 mg, 0.1603 mmol) en THF (20 ml). La mezcla de reacción se desgasificó durante 10 minutos, después se selló y se calentó en un baño de aceite a 150 °C durante 90 minutos. La reacción se enfrió a TA, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua y salmuera. A continuación, la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Después, el material crudo se purificó por cromatografía en sílice (80 g de sílice, se recogió por ELSD) mediante el uso de un eluyente en gradiente de hexano al 100 % a acetato de etilo al 40 % en hexanos durante 25 min (el compuesto eluye a 25 % de acetato de etilo) seguido de una segunda purificación mediante el uso de cromatografía HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 20 min) que proporcionó el sólido blanco deseado como 2-cloro-7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (135 mg, 19 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 3.50 – 3.35 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.19 – 1.11 (m, 2H), 1.03 – 0.91 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 236.07164, se encontró 237.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



Una mezcla de 2-cloro-7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina (135 mg, 0.5703 mmol) y Pd(dppf)Cl_2.DCM (47 mg, 0.05755 mmol) y TEA (400 µL, 2.870 mmol) en MeOH (2.0 ml) en un recipiente a presión de acero equipado con una barra agitadora se purgó con exceso de monóxido de carbono (1.6 g, 55.14 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C con 100 psi de monóxido de carbono y se agitó durante 16 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 mediante cromatografía en gel de sílice (40 g de sílice) utilizando un eluyente gradiente de 100 % de hexanos a 55 % de acetato de etilo en hexanos (el compuesto eluye a 25 % de acetato de etilo) para obtener un sólido blanco de 7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (118 mg, 80 %). ESI-MS *m/z* calc. 260.1161, se encontró 261.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos. Método de LC A.

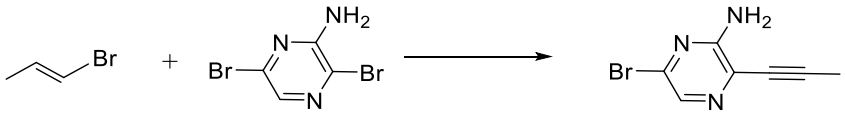
Etapa 4: 1-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona



Se secó un matraz con pistola de calor y luego se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con metilfosfonato de dimetilo (92 µl, 0.8601 mmol) y THF anhidro (5.0 ml). La solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (1.9 ml de 1 M, 1.900 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota una solución de 7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (118 mg, 0.4533 mmol) y 7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (100 mg, 0.3842 mmol) en THF anhidro (2.2 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 90 minutos, después se dejó calentar hasta ta y se agitó 30 minutos más. Luego la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml). La mezcla se dejó agitar enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se separaron las capas y las acuosas se extrajeron con acetato de etilo (2 x 10 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (40 g de sílice) utilizando un eluyente gradiente de 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 20 minutos, seguido de un gradiente de 100 % de diclorometano a 20 % de metanol en diclorometano durante 25 minutos. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío para proporcionar 1-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (170 mg, 56 %), ESI-MS *m/z* calc. 352.1188, se encontró 353.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 27: Preparación de 1-(5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

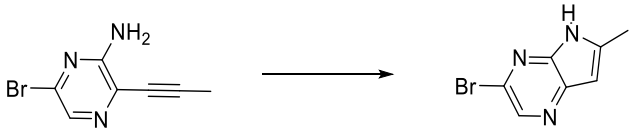
Etapa 1: 6-bromo-3-prop-1-inil-pirazin-2-amina



Una solución de (*E*)-1-bromoprop-1-eno (2.3 g, 19.01 mmol) en THF seco (131 ml) se enfrió a -78 °C seguida de la adición de butilitio (14.8 ml de 2.5 M, 37.00 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 min a -78 °C. A continuación, la mezcla se calentó a 0 °C y se añadió agua (992 µL, 55.07 mmol) y la mezcla se agitó durante 5 min a esta temperatura. A continuación, se añadieron 3.6-

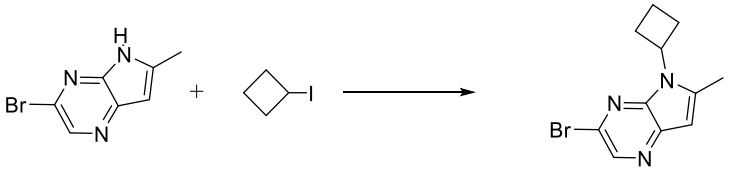
dibromopirazin-2-amina (4.350 mg, 17.20 mmol), *trans*-dicloro-*bis*(trifenilfosfina) paladio(II) (1.8 g, 2.564 mmol), yoduro de cobre (491 mg, 2.578 mmol) y trietilamina (7.6 ml, 54.53 mmol) y la mezcla se calentó lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 22 horas. La mezcla oscura se diluyó con 50 ml de acetato de etilo y se filtró a través de una fina capa de celita y se secó bajo presión reducida. Esto se purificó luego mediante cromatografía de sílice (40 g, 0 % a 20 % de EtOAc en hexano (más de 7 min), 10 % de MeOH en DCM (más de 23 min). Esto dio 2 alícuotas del producto deseado 6-bromo-3-prop-1-inil-pirazin-2-amina (1.11 g, 30 %) ESI-MS *m/z* calc. 210.9745, se encontró 213.944 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.903 minutos y 6-bromo-3-prop-1-inyl-pirazin-2-amina (2.34 g, 49 %) ESI-MS *m/z* calc. 210.9745, se encontró 213.944 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.895 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 3-bromo-6-metil-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-bromo-3-prop-1-inil-pirazin-2-amina (1.21 g, 4.964 mmol) en *t*-BuOH (10.4 ml) se añadió *terc*-butóxido potásico (2.79 g, 24.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 17 horas y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua (250 ml), se agitó a 0 °C durante 5 minutos y se filtró. El sólido se lavó con agua (3 x 100 ml) y se diluyó en acetonitrilo (500 ml). La solución se concentró bajo presión reducida y el sólido se trituró en acetonitrilo (3 x 100 ml) y se filtró. El sólido se secó bajo presión reducida para obtener 3-bromo-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.07 g, 91 %). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.14 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 6.39 (d, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.48 – 2.45 (m, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 210.9745, se encontró 213.999 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.088 minutos. Método de LC N.

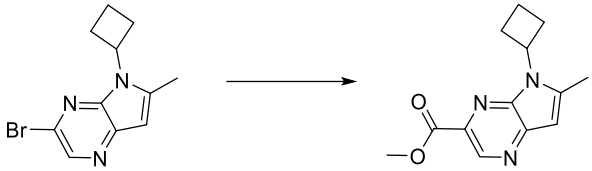
Etapa 3: 3-bromo-5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



3-bromo-6-metil-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.65 g, 14.29 mmol) se disolvió en DMF anhidra (60.6 ml) y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió yoduro de ciclobutano (6.76 g, 37.14 mmol) y después hidruro de sodio (1.6 g de 60 % p/p, 40.00 mmol) en 4 porciones durante 10 minutos. Una vez completada

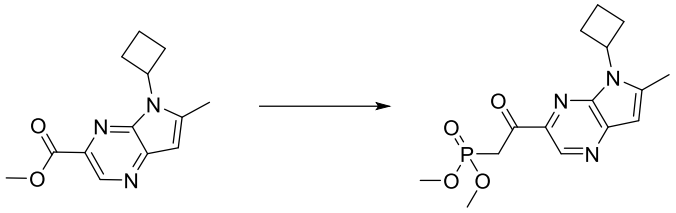
la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a 75 °C y se agitó durante 2.5 horas. La reacción se inactivó mediante la adición prudente y gota a gota de cloruro de amonio y, a continuación, se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Después, esto se purificó por cromatografía en sílice (80 g, EtOAc de 0 % a 25 % en hexanos durante 25 min) para dar 3-bromo-5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.20 g, 29 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.43 (s, 1H), 6.49 – 6.45 (m, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 1H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.52 (d, *J* = 1.0 Hz, 3H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 1.98 – 1.74 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 265.02145, se encontró 267.977 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.288 minutos. Método de LC N.

Etapa 4: 5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 3-bromo-5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.20 g, 4.329 mmol) en MeOH (27.6 ml) se añadió trietilamina (1.37 g, 13.54 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió Pd(dppf)Cl_2.DCM (3.7 g, 4.531 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a 125 psi de presión de monóxido de carbono durante 1 hora. La mezcla de reacción se secó bajo presión reducida y se tomó en EtOAc, se pasó por celite y el líquido se secó bajo presión reducida. A continuación, se purificó mediante cromatografía de sílice (40 g, de 0 % a 25 % de EtOAc en hexano (durante 25 minutos)). Después, este material se trituró en EtOAc y hexanos y se filtró, lo que dio el producto deseado 5-ciclobutilo-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (469 mg, 44 %) ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.07 (ttd, *J* = 9.4, 8.0, 1.0 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.22 – 3.06 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.51 – 2.38 (m, 2H), 2.02 – 1.76 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 245.11642, se encontró 246.078 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos. Método de LC N.

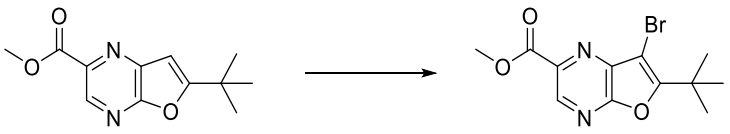
Etapa 5: 1-(5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona



Se secó con llama un matraz y después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con [metoxi(metil)fosforil]oximetano (587 µL, 5.417 mmol) y THF anhidro (25.5 ml). La solución se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de (diisopropilamino)litio (2.6 ml de 2 M, 5.200 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (664 mg, 2.707 mmol) en THF anhidro (6.8 ml). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y después se llevó lentamente a 0 °C durante 30 minutos. Luego la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Esto se purificó después mediante cromatografía de sílice (24 g, 0 % a 25 % de EtOAc en hexano (más de 25 min), 25 % a 100 % de EtOAc en hexanos (más de 5 min), 0 % a 15 % de MeOH en DCM (más de 10 min)) Esto dio el producto deseado 1-(5-ciclobutil-6-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (416 mg, 45 %) ESI-MS *m/z* calc. 337.11914, se encontró 338.24 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.417 minutos. Método de LC N.

Ejemplo 28: Preparación de 1-(6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona

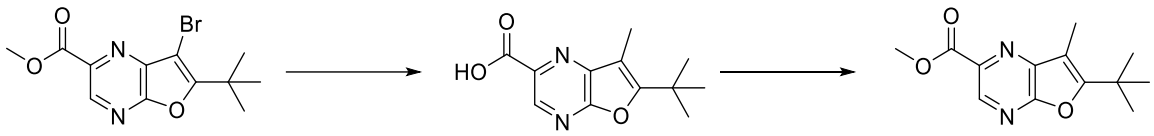
Etapa 1: 7-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



A una solución de 6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (3.1 g, 13.23 mmol) en DMF (62 ml) a 0 °C se añadió *N*-bromo-succinimida (8.25 g, 46.35 mmol). La mezcla de reacción se agitó y después se calentó 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 solución de bisulfato de sodio (40 ml), agua (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida de fase normal (120 g de gel de sílice, EtOAc al 0-40 % a Hex, corrida de

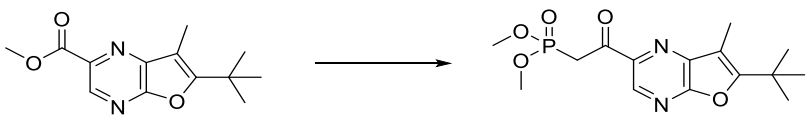
15 minutos) para dar un aceite transparente de 7-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b*]*pirazina-2-carboxilato de metilo (3.0 g, 72 %) ESI-MS *m/z* calc. 312.01096, se encontró 312.985 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.583 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo



Bajo atmósfera de argón, se añadió a un vial con barra agitadora que contenía 7-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (1.6 g, 5.109 mmol) fosfato tripotásico (3.25 g, 15.31 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (590 mg, 0.5106 mmol) y trimetilboroxina (1.5 ml, 10.25 mmol). Se añadieron a la mezcla DMF desgasificada (48 ml) y agua desgasificada (9.6 ml). La mezcla se selló bajo argón y se calentó a 170 °C en un reactor de microondas durante 30 min, después se enfrió a temperatura ambiente. A la mezcla de reacción se le añadió NaOH 1 M (hasta pH=10) y se lavó con éter dietílico (50 ml) y EtOAc (50 ml). El acuoso se acidificó con HCl 1 M (hasta pH = 3), se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml), se lavó con HCl 1 M (hasta pH = 3), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. La mezcla se purificó mediante cromatografía rápida de fase normal (80 g de gel de sílice, EtOAc-hexanos al 0-50 %, corrida de 15 minutos) para dar un aceite crudo transparente de ácido 6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (958 mg, 70 %) ESI-MS *m/z* calc. 234.10045, se encontró 235.018 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.261 minutos. A una solución del intermedio crudo ácido 6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxílico (958 mg, 70 %) en DMF anhidra (21 ml) se añadieron carbonato potásico (2.09 g, 15.12 mmol) y yoduro de metilo (965 µL, 15.50 mmol) y se agitó 90 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con solución acuosa saturada y se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía rápida de fase normal (80 g de gel de sílice, 0-20 EtOAc-hexanos, corrida de 15 minutos) para dar un aceite transparente de 6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (761 mg, 59 %) ESI-MS *m/z* calc. 248.11609, se encontró 249.489 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.488 minutos. Método de LC A.

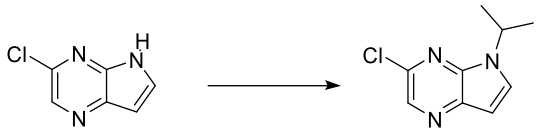
Etapa 3: 1-(6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona



A una solución agitada de dimetilmetilfosfonato (500 µl, 4.675 mmol) en THF (22 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LiHMDS (en solución de THF) (6.0 ml de 1 M, 6.000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 15 minutos y, a continuación, se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de 6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazina-2-carboxilato de metilo (753.3 mg, 3.034 mmol) en THF anhidro (7.0 ml). La reacción se agitó a -78 °C durante 10 minutos. La reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y la mezcla bifásica se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 5 minutos. Luego las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía en fase normal (80 g de gel de sílice, 20-99 % de EtOAc-Hex, 15 minutos de funcionamiento) para dar un aceite amarillo claro de 1-(6-*terc*-butil-7-metil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxiphosphoril-etanona (766 mg, 74 %) ESI-MS *m/z* calc. 340.1188, se encontró 341.432 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.417 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 29: Preparación de 2-dimetoxifosforil-1-[5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]153xtracto

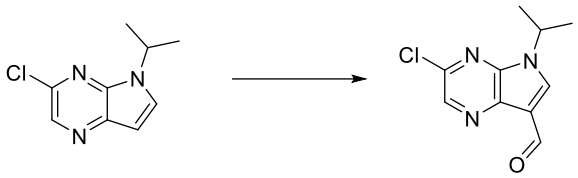
Etapa 1: 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina



Se disolvió 3-cloro-5*H*-pirrolo[2,3-b]pirazina (4.0 g, 26.05 mmol) en DMF anhidro (104.9 ml) y luego se enfrió a 0 °C. Se añadió 2-yodopropano (3.2 ml, 32.06 mmol) y después hidruro sódico (1.53 g de 60 % p/p, 38.25 mmol) en porciones durante 10 minutos. Una vez completada la adición, la reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición prudente y gota a gota de cloruro de amonio y, a continuación, se evaporó a sequedad bajo presión reducida. El residuo se particionó entre EtOAc y agua, y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 veces). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc/hexanos al 0-100 % para dar 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.690 g, 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H), 5.08 (hept, *J* = 6.8 Hz,

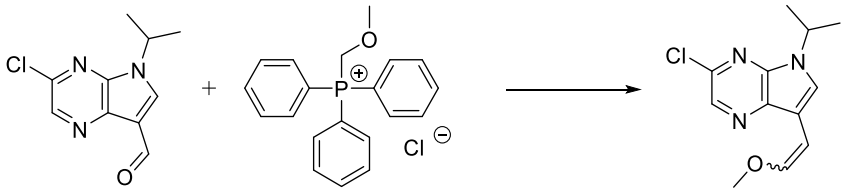
1H), 1.55 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 195.05632, se encontró 196.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.39 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído



Se añadió gota a gota $POCl_3$ (1.8 ml, 19.31 mmol) a una solución de 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina (3.69 g, 18.86 mmol) en DMF (18.63 ml) a 0 °C bajo argón. La mezcla de reacción se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 60 °C durante 1 hora. Después de 1 hora, la mezcla se añadió cuidadosamente a un baño de hielo/agua mientras se agitaba. Después, se añadió NaOAc a la solución de hielo/agua. La solución acuosa se extrajo con DCM (3X). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc/hexanos al 0-100 % para dar 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído (1.800 g, 43 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.26 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 5.12 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 223.05124, se encontró 224.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. Método de LC A.

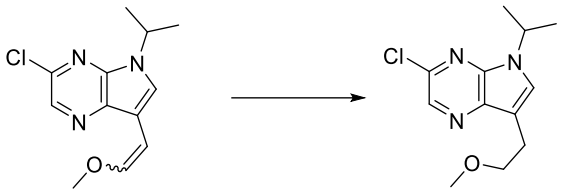
Etapa 3: 3-cloro-5-isopropil-7-[(Z)-2-metoxivinil]pirrolo[2,3-b]pirazina



A una suspensión de cloruro de metoximetil(trifenil)fosfonio (4.553 g, 12.88 mmol) en THF (39 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS en THF (16.1 ml de 1 M, 16.10 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió gota a gota una solución de 3-cloro-5-isopropil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído (1.8 g, 8.048 mmol) en THF (21.13 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida.El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel

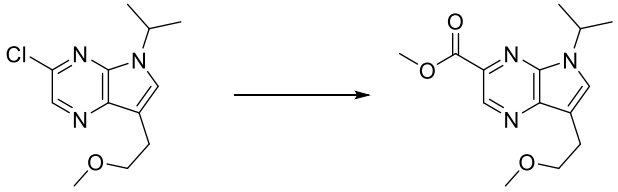
de sílice utilizando 0-100 % de EtOAc/hexanos durante 25 minutos para dar 3-cloro-5-isopropil-7-[(Z)-2-metoxivinil]pirrolo[2,3-b]pirazina (1.400 g, 69 %) como un aceite amarillo (mezcla de isómero *Z* y *E*, relación ~1:1). ESI-MS *m/z* calc. 251.08253, se encontró 252.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos y 1.76 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 3-cloro-5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-cloro-5-isopropil-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]pirrolo[2,3-b]pirazina (mezcla ~1:1 de isómeros, 30 mg, 0.1192 mmol) en EtOAc (12.0 ml) bajo nitrógeno se añadió paladio sobre carbono (63.9 mg de 10 % p/p, 0.06005 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc de 0-100 %/hexanos durante 20 minutos para dar 3-cloro-5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina (19.8 mg, 65 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.03 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.09 (td, *J* = 6.6, 1.0 Hz, 2H), 1.52 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 253.09819, se encontró 254.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC A.

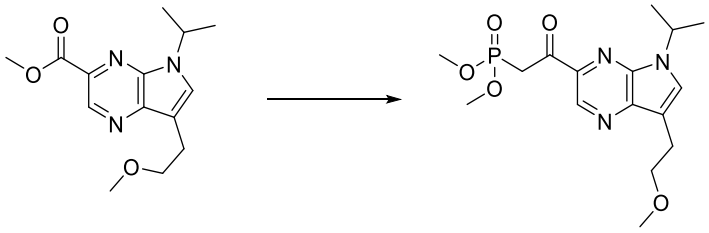
Etapa 5: 5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



A una suspensión de 3-cloro-5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina (422.3 mg, 1.664 mmol) en MeOH (9.7 ml) se añadió trietilamina (0.7 ml, 5.022 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió $Pd(dppf)Cl_2$.DCM (137.4 mg, 0.1683 mmol). Después se continuó el burbujeo de nitrógeno durante 5 minutos. La mezcla se agitó después a 100 °C a 80-100 psi de presión de monóxido de carbono durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice mediante el uso de EtOAc/hexanos al 0-100 % durante 20 minutos para dar 5-

isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (401.7 mg, 87 %) como un aceite de color amarillo-naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.18 (s, 1H), 7.72 – 7.71 (m, 1H), 5.27 (hept, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.76 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.53 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 277.14264, se encontró 278.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.2 minutos. Método de LC A.

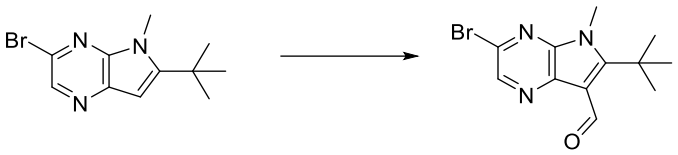
Etapa 6: 2-dimetoxifosforil-1-[5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]156xtracto



Se secó con llama un matraz, después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con metilfosfonato de dimetilo (0.22 ml, 2.057 mmol) y THF anhidro (15.4 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (4.5 ml de 1 M, 4.500 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (401.7 mg, 1.448 mmol) en THF anhidro (4.1 ml). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h, después se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-20 % de MeOH/DCM durante 20 minutos para dar 2-dimetoxifosforil-1-[5-isopropil-7-(2-metoxietil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]acetaldehído (485.9 mg, 91 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.19 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.11 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 3.76 – 3.72 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 0.9 Hz, 2H), 1.60 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 369.14536, se encontró 370.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.11 minutos. Método de LC A.

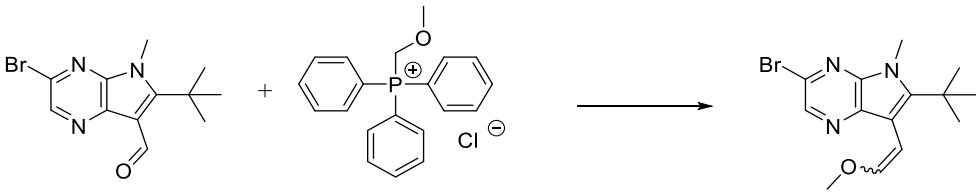
Ejemplo 30: Preparación de 1-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-2-dimetoxifosforil-etanona

Etapa 1: 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído



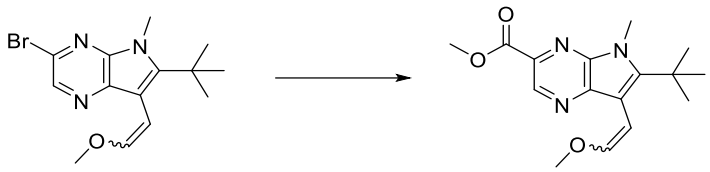
A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.0 g, 3.729 mmol) en DMF (12.0 ml) se añadió gota a gota oxicloruro de fósforo (1.05 ml, 11.27 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se calentó a 70 °C y se agitó durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y después se inactivó con agua (10 ml) gota a gota (exotérmica). La solución se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y después las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml), salmuera (50 ml) y después se concentraron al vacío. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando DCM/MeOH al 0-10 % para proporcionar 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído (652.2 mg, 59 %) como un sólido naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.70 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 1.72 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 295.032, se encontró 296.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.41 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: 3-bromo-6-*terc*-butil-7-[(Z)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



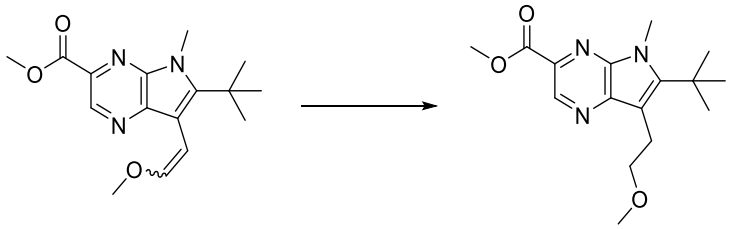
A una suspensión de cloruro de metoximetil(trifenil)fosfonio (1.27 g, 3.594 mmol) en THF (14.13 ml) a 0 °C se añadió NaHMDS en THF (4.41 ml de 1 M, 4.410 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 45 min. Se añadió gota a gota una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-7-carbaldehído (652.2 mg, 2.202 mmol) en THF (8 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se particionó entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida.El residuo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-100 % de EtOAc/hexanos durante 25 minutos para dar 3-bromo-6-*terc*-butil-7-[(Z)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (625.1 mg, 88 %) como un aceite amarillo (mezcla de isómeros Z y E). ESI-MS *m/z* calc. 323.06332, se encontró 324.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 6-*terc*-butil-7-[(Z)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo



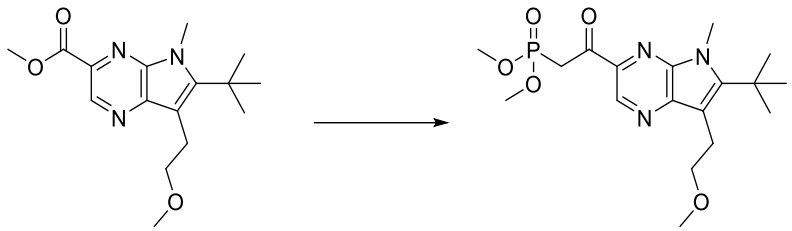
A una suspensión de 3-bromo-6-*terc*-butil-7-[(Z)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (625.1 mg, 1.928 mmol) en metanol (2.0 ml) se añadió trietilamina (0.81 ml, 5.811 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 15 minutos y después se añadió Pd(dppf)Cl_2.DCM (80.6 mg, 0.09870 mmol). 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 a temperatura ambiente, se filtró sobre una almohadilla de Celite y se concentró. El producto crudo resultante se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-100 % EtOAc en hexano durante 25 minutos) para obtener 6-*terc*-butil-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (496.7 mg, 85 %). ESI-MS *m/z* calc. 303.1583, se encontró 304.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.37 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-carboxilato de metilo



Se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos una solución de 6-*terc*-butil-7-[(*Z*)-2-metoxivinil]-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (496.7 mg, 1.637 mmol) en THF (31.1 ml) y después se añadió paladio sobre carbono (90.3 mg, 0.08485 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con hidrógeno durante 10 minutos y después se agitó a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante 3 días. El crudo se filtró a través de celite, se lavó con acetato de etilo y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo crudo (534.5 mg, 59 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 305.17395, se encontró 306.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: 1-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-2-dimetoxifosforil-etanona

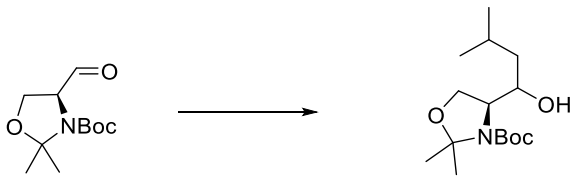


Se secó con llama un matraz y después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con metilfosfonato de dimetilo (0.27 ml, 2.524 mmol) y THF anhidro (21 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de LiHMDS en THF (5.3 ml de 1 M, 5.300 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de 6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina-3-carboxilato de metilo (534.5 mg, 1.750 mmol) en THF anhidro (5.5 ml). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 1.5 h, después se dejó alcanzar lentamente la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Luego la reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-20 % de MeOH/DCM durante 20 minutos para dar 1-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-2-dimetoxifosforil-etanona (550.7 mg, 79 %) como un aceite naranja. ESI-MS *m/z* calc. 397.17667, se encontró 398.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.36 minutos. Método de LC A.

Síntesis de alquilaldehídos intermedios sustituidos

Ejemplo 31: Preparación de (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-(3-oxopropoxi)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

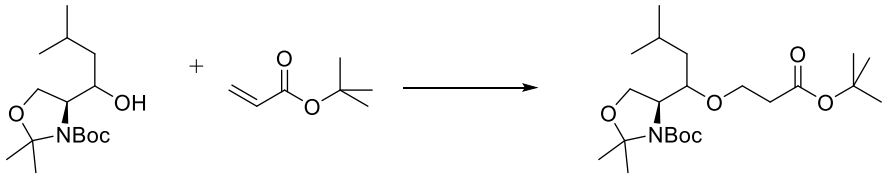
Etapa 1: (4*S*)-4-(1-hidroxi-3-metil-butilo)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (18.9 g, 82.434 mmol) en THF anhidro (300 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución en THF de cloruro de isobutilmagnesio (80 ml de 2 M, 160.00 mmol). La reacción se dejó agitar en el baño de hielo seco durante 20 horas permitiendo que la temperatura se calentara lentamente hasta alcanzar la

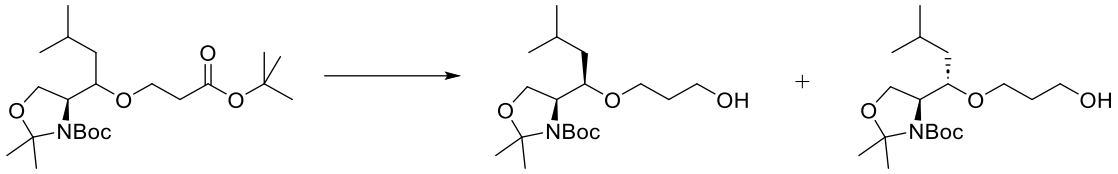
temperatura ambiente. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (200 ml) y EtOAc (200 ml). A la solución bifásica se le añadió salmuera (200 ml) y se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-20 % en heptano) proporcionó (4*S*)-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (19.7 g, 79 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.20 – 3.53 (solapado con EtOAc, m, 4H), 2.00 – 1.77 (m, 1H), 1.61 (br. S., 4H), 1.50 (s, 12H), 1.42 – 1.32 (m, 1H), 1.22 – 1.08 (m, 1H), 0.99 – 0.94 (m, 3H), 0.92 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 287.2097, se encontró 310.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: (4*S*)-4-[1-(3-*terc*-butoxi-3-oxo-propoxi)-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-(1-hidroxi-3-metil-butil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (19.7 g, 65.119 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió NaH en porciones (3.1 g, 60 % p/p, 77.507 mmol) a temperatura ambiente. A la suspensión se añadió prop-2-enoato de *terc*-butilo (19.250 g, 22 ml, 150.19 mmol) y la reacción se agitó durante 7 horas. A la suspensión se le añadió agua (100 ml) seguida de EtOAc (200 ml) y salmuera (100 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se separaron las fases. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20 % EtOAc en heptano) proporcionó (4*S*)-4-[1-(3-*terc*-butoxi-3-oxo-propoxi)-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (21.8 g, 78 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.29 – 3.58 (m, 6H), 2.55 – 2.34 (m, 2H), 1.83 – 1.68 (m, 1H), 1.66 – 1.36 (m, 25H), 1.20 – 1.06 (m, 1H), 0.98 – 0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 415.2934, se encontró 438.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos. Método de LC I.

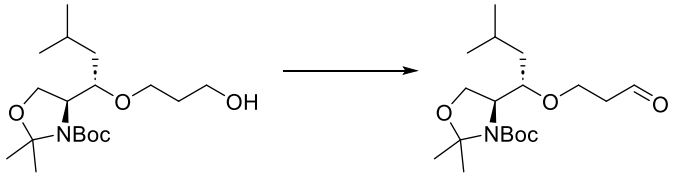
Etapa 3: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y (4*S*)-4-[(1*S*)-1-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz se añadió LAH (en forma de gránulos) (1.47 g, 38.731 mmol) y THF anhidro (125 ml). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se enfrió en un baño de hielo a 0 °C. A la suspensión se le añadió una solución de (4*S*)-4-[1-(3-*terc*-butoxi-3-oxo-propoxi)-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.76 g, 18.263 mmol) en THF anhidro (75 ml) lentamente gota a gota durante 18 minutos para mantener la temperatura interna por debajo de 6 °C. El embudo de adición se enjuagó con THF anhidro (25 ml) y la solución se añadió rápidamente a la reacción. La reacción se agitó durante 45 minutos y se añadió lentamente agua (1 ml). A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa al 15 % de NaOH (1 ml) seguida de agua (1 ml). A la suspensión se le añadió sulfato de magnesio anhidro (13 g) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La suspensión se filtró a través de Celite, la almohadilla se enjuagó con EtOAc (3 x 50 ml) y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-50 % EtOAc en heptano) y las fracciones mezcladas se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-50 % de MTBE en heptano). Las fracciones más puras del diastereómero menos polar de ambas purificaciones se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4*S*)-4-[(1*R*)-1-(3-hidroxipropoxi)-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (544 mg, 7 %) como un aceite incoloro (99:1 mezlca de isómeros 4*S*,1*R* y 4*S*,1*S*) ESI-MS m/z calc. 345.2515, se encontró 246.3 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.23 minutos. Las fracciones mixtas de los diastereómeros menos polares y más polares se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4*S*)-4-[1-(3-hidroxipropoxi)-3-metilbutil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (900 mg, 11 %) como un aceite incoloro. Aislado como una mezcla de los diastereómeros 4*S*,1*S* y 4*S*,1*R* en una proporción 78:22 para el 4*S*,1*S*: ESI-MS m/z calc. 345.2515, se encontró 246.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 3.77 minutos. Las fracciones más puras del diastereómero más polar se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4*S*)-4-[(1*S*)-1-(3-hidroxipropoxi)-3-metilbutil]-2,2-dimetil-

oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.87 g, 59 %) como un aceite incoloro. Aislado como una mezcla de los diastereómeros 4*S*,1*S* y 4*S*,1*R* en una proporción 92:8 para el 4*S*,1*S*: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 – 3.53 (m, 8H), 2.33 (br. S., 0.5H), 2.12 (br. S., 0.5H), 1.86 – 1.70 (m, 3H), 1.67 – 1.54 (solapado con agua, m, 3H), 1.53 – 1.37 (m, 13H), 1.31 – 1.20 (m, 1H), 1.00 – 0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 345.2515, se encontró 246.3 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.22 minutos. Método de LC O.

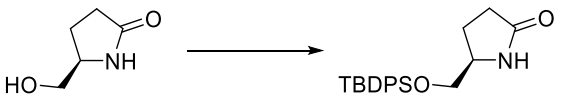
Etapa 4: (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-(3-oxopropoxi)butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*S*)-1-(3-hidroxipropoxi)-3-metilbutil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.87 g, 10.776 mmol) en diclorometano (110 ml) enfriado a 0 °C se añadieron agua (40 ml), bicarbonato sódico (1.45 g, 17.261 mmol), bromuro sódico (225 mg, 2.1867 mmol) y TEMPO (265 mg, 1.6961 mmol). A la solución bifásica se añadió hipoclorito sódico (8 ml de 10 % p/p, 10.747 mmol) lentamente gota a gota durante 16 minutos bajo agitación enérgica manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. Tras agitar durante 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 50 ml), una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$ (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-(3-oxopropoxi)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (4.1 g, 92 %) como aceite amarillo pálido. Los rotámeros en proporción (1:1) se observaron por ^{1}H RMN. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.79 (br. S., 0.5H), 9.77 (br. S., 0.5H), 4.26 – 3.68 (m, 6H), 2.76 – 2.52 (m, 2H), 1.78 – 1.67 (m, 1H), 1.66 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.43 (m, 12H), 1.42 – 1.37 (m, 1H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.02 – 0.78 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 343.2359, se encontró 366.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC I.

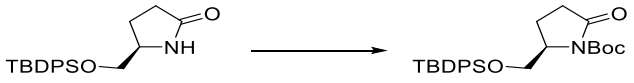
Ejemplo 32: Preparación de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2H-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (5*R*)-5-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona



A una solución agitada de (5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (25.01 g, 212.89 mmol) en diclorometano desgasificado (600 ml) se añadieron imidazol (33.76 g, 490.95 mmol) y DMAP (2.8 g, 22.690 mmol) bajo nitrógeno. A continuación, la solución se enfrió hasta 0 °C y se añadió *terc*-butil(cloro)difenilsilano (65.259 g, 63.000 ml, 232.68 mmol) gota a gota durante 20 minutos. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos después se dejó que alcanzara la temperatura ambiente y se agitó 3 días a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se particionó entre diclorometano (350 ml) y agua (300 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (250 ml), salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (5*R*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (84.39 g, 100 %) como un aceite incoloro que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.67 – 7.58 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 5.78 (br. S, 1H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.66 – 3.59 (m, 1H), 3.55 – 3.46 (m, 1H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 2.21 – 2.06 (m, 1H), 1.78 – 1.65 (m, 1H), 1.09 – 1.02 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 353.1811, se encontró 354.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC I.

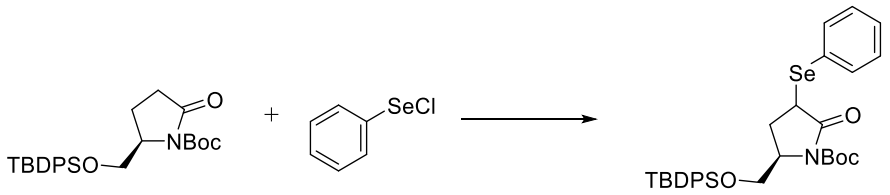
Etapa 2: (2*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (5*R*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona cruda (66.1 g, 171.45 mmol) en acetonitrilo anhidro (300 ml) se añadieron DMAP (12.7 g, 103.96 mmol) y Boc_2O (65 g, 297.83 mmol). A continuación, la reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se concentró bajo presión reducida y se disolvió en acetato de etilo (500 ml). La capa orgánica se lavó con una solución saturada de cloruro de amonio (3 x 250 ml), agua (2 x 250 ml), salmuera (2 x 250 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener un sólido naranja brillante. El sólido crudo se trituró durante la noche con pentano (150 ml), se filtró, se lavó con pentano (5 x 20 ml), se secó a alto vacío para proporcionar (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (70.747 g, 90 %) como un polvo de color amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 4.29 – 4.13 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 2.79

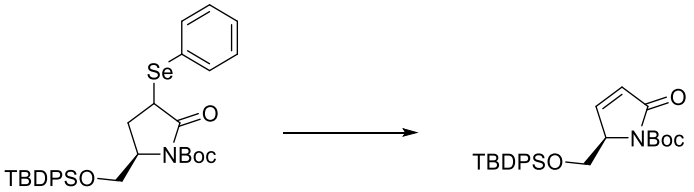
(dt, *J* = 17.6, 10.4 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 17.6, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.23 – 2.03 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 453.2335, se encontró 354.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC Q.

Etapa 3: (5*R*)-5-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió lentamente una solución de NaHMDS en THF (86 ml de 1 M, 86.000 mmol) a -78 °C a una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 41.883 mmol) en THF (100 ml) a un ritmo tal que la temperatura se mantuviera próxima a -78 °C. La mezcla de reacción se mantuvo a esta temperatura durante 1 h y, a continuación, se añadió gota a gota selenohipoclorito de fenilo (8.8 g, 45.949 mmol) en THF (50 ml) a un ritmo para evitar que la temperatura interna de la reacción se calentara por encima de -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h y después se inactivó con cloruro amónico acuoso saturado (100 ml) y se dejó entibiar a temperatura ambiente. A continuación, se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. Se separaron las fases y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se dividió en dos porciones iguales que luego se purificaron por cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un gradiente de 70 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar el (5*R*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo deseado (21.1 g, 82 %) como un aceite amarillo y como una proporción 3:1 de diastereómeros (trans: cis) ESI-MS m/z calc. 609.1814, se encontró 510.2 (M-99)+; tiempo de retención: 2.369 minutos; junto con una pequeña cantidad del producto de adición bis (5*R*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3,3-bis(fenilselanil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1 g, 3 %) como un aceite amarillo ESI-MS m/z calc. 765.1292, se encontró 666.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.703 minutos. Método de LC R.

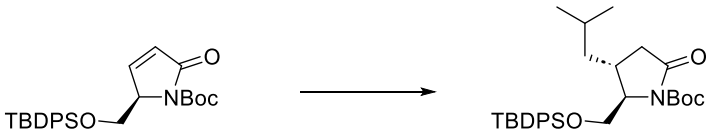
Etapa 4: (2*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2H-pirrole-1-carboxilato de *terc*-butilo



En una solución acuosa de H_2O_2 (14.69 g, 13.000 ml de 35 % p/p, 151.16 mmol) en THF (195 ml), se añadió lentamente una solución de (5*R*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (32.3 g, 49.668 mmol) en THF (65 ml) a 15 °C durante un periodo de 90 min. La mezcla de reacción se inactivó cautelosamente con una solución acuosa de $NaHSO_3$ (10 %, 100 ml). Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 x 60 ml), agua (60 ml), salmuera (60 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó al vacío para dar (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (25.1 g, 101 %) como un sólido amarillo.^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.64 – 7.59 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 7.29 – 7.27 (m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 6.1, 1.7 Hz, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 9.8, 3.4 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 9.8, 6.6 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 451.2179, se encontró 352.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Método de LC O.

Ejemplo 33: Preparación de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

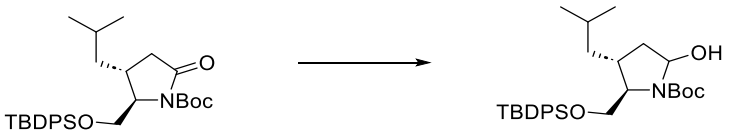
Etapa 1: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-isobutil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una suspensión de yoduro de cobre (42 g, 220.53 mmol) en THF anhidro (600 ml) se añadió una solución de cloruro de isobutil magnesio (en THF) (220 ml de 2 M, 440.00 mmol) a -78 °C durante 1 h. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h, tras lo cual se añadió gota a gota durante 3 horas una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (40 g, 88.568 mmol) en THF anhidro (600 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de -78 °C. La reacción se agitó en baño de hielo seco durante 14 horas permitiendo que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se puso en un baño de hielo y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro amónico (500 ml) manteniendo la temperatura interna por debajo de 20 °C. A la mezcla de reacción se añadió EtOAc (250 ml) y la

solución bifásica se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La solución se concentró bajo presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna (acetato de etilo en heptano 0 % a 15 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron para obtener (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (43 g, 93 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 3.89 – 3.79 (m, 2H), 3.71 (dd, *J* = 9.8, 2.0 Hz, 1H), 2.88 (dd, *J* = 17.7, 8.9 Hz, 1H), 2.40 (q, *J* = 8.2 Hz, 1H), 2.14 (dd, *J* = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 1.71 – 1.58 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.35 – 1.26 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 0.94 – 0.88 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 509.2961, se encontró 410.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.52 minutos. Método de LC Q.

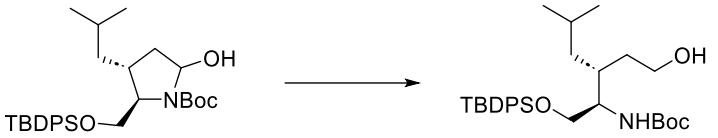
Etapa 2: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isobutil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió lentamente trietilborohidruro de litio (en THF) (31 ml de 1 M, 31.000 mmol) a una solución de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (16.6 g, 27.941 mmol) en THF anhidro (170 ml) a -78 °C durante 40 minutos manteniendo la temperatura interna por debajo de -78 °C. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y 40 minutos y después se añadió de nuevo gota a gota una solución de trietilborohidruro de litio (en THF) (8 ml de 1 M, 8.0000 mmol) durante 5 minutos manteniendo la temperatura por debajo de -78 °C. La reacción se agitó durante 15 minutos y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) dejando que la temperatura alcanzara los -5 °C. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (1.6 g, 35 % p/p, 16.463 mmol) seguida de DCM (200 ml) y la solución bifásica resultante se dejó agitando a temperatura ambiente durante 15 min. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isobutil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (17.4 g, 97 %) como un aceite amarillo claro y como una mezcla de diastereómeros (proporción

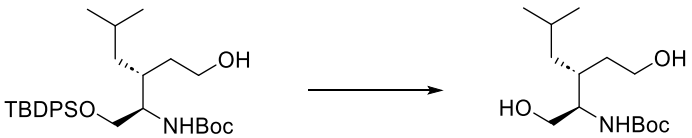
aproximada de 55:45) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 – 7.56 (m, 4H), 7.49 – 7.34 (m, 6H), 5.62 – 5.34 (m, 1H), 4.26 – 4.01 (m, 0.5H), 3.98 – 3.79 (m, 0.5H), 3.71 – 3.56 (m, 1H), 3.55 – 3.21 (m, 1H), 2.68 (br. S., 0.25H), 2.46 – 2.23 (m, 1.25H), 2.13 – 1.97 (m, 0.5H), 1.74 – 1.17 (m, 14H), 1.11 – 1.01 (m, 9H), 0.98 – 0.79 (solapado con impureza, m, 6H). ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 394.4 $(M-117)^+$; tiempo de retención: 2.64 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isobutil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (31.4 g, 60.926 mmol) en metanol (650 ml) a 50 °C se le añadió lentamente $NaBH_4$ (23 g, 607.94 mmol) durante lo cual la temperatura interna alcanzó los 56 °C. La reacción se agitó a 50 °C durante 1 hora y después se añadió lentamente más $NaBH_4$ (12 g, 317.19 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 30 minutos. A la mezcla de reacción se le añadió agua (500 ml) y los volátiles se concentraron bajo presión reducida. A la solución acuosa resultante se añadió DCM (300 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4-metil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo crudo (31 g, 98 %) como un aceite amarillo pálido que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.49 – 7.35 (m, 6H), 4.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.87 – 3.74 (m, 1H), 3.74 – 3.54 (m, 4H), 2.04 – 1.96 (m, 1H), 1.91 (dq, *J* = 12.1, 6.2 Hz, 1H), 1.74 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.40 (m, 11H), 1.26 – 1.13 (m, 1H), 1.12 – 1.02 (m, 10H), 0.93 – 0.81 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 513.3274, se encontró 414.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.54 minutos. Método de LC L.

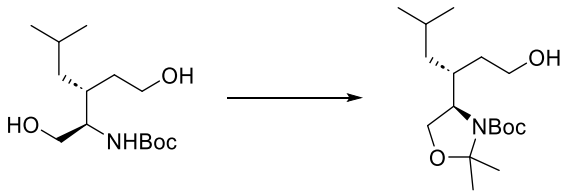
Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4-metil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4-metil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (32 g, 59.729 mmol) y *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-

butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4-metil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (2.1 g, 3.7603 mmol) en THF anhidro (320 ml) se añadió TBAF (en THF) (90 ml de 1 M, 90.000 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en el baño de hielo durante 3 horas. La reacción se inactivó a 0 °C con bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml) y EtOAc (250 ml). La solución bifásica se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó en dos lotes diferentes de 17 g mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de metanol en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4-metil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (15 g, 86 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.99 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.84 – 3.72 (m, 2H), 3.70 – 3.59 (m, 3H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.45 – 2.32 (m, 1H), 1.97 – 1.83 (m, 1H), 1.73 – 1.56 (m, 2H), 1.55 – 1.40 (m, 10H), 1.31 – 1.18 (m, 1H), 1.18 – 1.06 (m, 1H), 0.94 – 0.83 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 275.2097, se encontró 220.4 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC S.

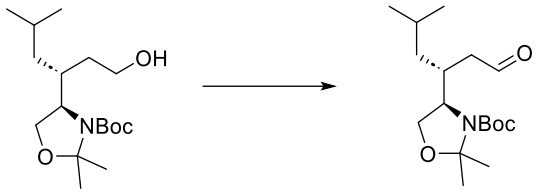
Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4-metil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (6.27 g, 20.674 mmol) en DCM anhidro (100 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (42.350 g, 50 ml, 406.63 mmol) a temperatura ambiente. A la solución se añadió hidrato de ácido p-toluenosulfónico (457 mg, 2.4025 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (150 ml) y DCM (100 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron con sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.1 g, 98 %) como un aceite transparente que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 – 3.60 (m, 5H), 2.15 – 2.03 (m, 1H), 1.70 – 1.53 (m, 6H), 1.52 – 1.42 (m, 12H), 1.38 – 1.25 (solapado con

impureza, m, 2H), 1.23 – 1.04 (m, 1H), 0.93 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 315.241, se encontró 338.4 (M+23)+; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC I.

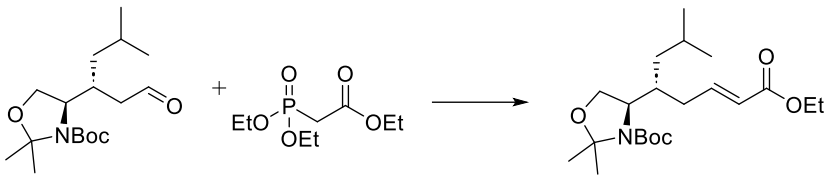
Etapa 6: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución agitada de cloruro de oxalilo (1.4550 g, 1.0 ml, 11.463 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (1.5414 g, 1.4 ml, 19.728 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, tras lo cual se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.49 g, 4.0291 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C, tras lo cual se añadió trietilamina (4.0656 g, 5.6 ml, 40.178 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 2 horas, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.34 g, 85 %) como un aceite amarillo que se utilizó sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (br. S., 1H), 3.98 – 3.87 (m, 2H), 3.81 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.15 – 3.07 (m, 1H), 2.64 – 2.52 (m, 1H), 2.43 – 2.36 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (solapado con agua, m, 2H), 1.51 – 1.45 (m, 15H), 0.95 – 0.88 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 313.2253, se encontró 336.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC I.

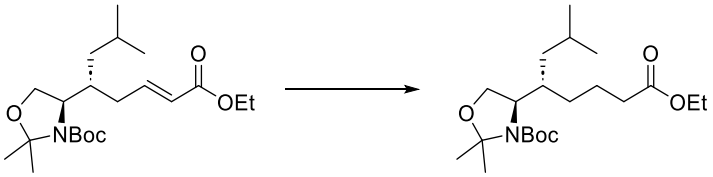
Ejemplo 34: Preparación de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.8614 mmol) en THF seco (2.4 ml) a 0 °C se añadió una solución de 2-dietoxifosforilacetato de etilo (384.20 mg, 0.34 ml, 1.7137 mmol) en THF seco (0.6 ml) seguido de yoduro de tetrabutilamonio (48 mg, 0.1300 mmol) y carbonato de potasio (238 mg, 1.7221 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 48 h. Se añadieron agua (5 ml) y EtOAc (5 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. Purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) proporcionó (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (24 mg, 7 %) como un aceite incoloro.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.05 – 6.88 (m, 1H), 5.83 (d, *J* = 15.4 Hz, 1H), 4.24 – 4.14 (m, 2H), 3.97 – 3.69 (m, 3H), 2.41 – 2.06 (m, 3H), 1.67 -1.56 (m, 4H), 1.51 – 1.41 (m, 12H), 1.32 – 1.25 (m, 4H), 1.16 – 1.08 (m, 1H), 0.97 – 0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 383.2672, se encontró 284.5 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 3.57 minutos. Método de LC 1C.

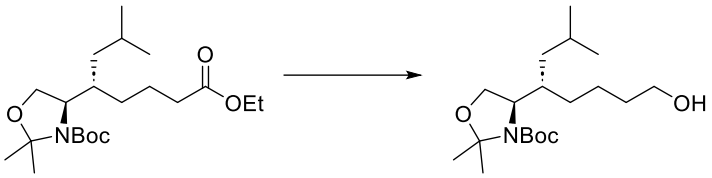
Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió paladio (sobre carbono) (12.5 g, 5 % p/p, 5.8730 mmol) a una solución de (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (25 g, 65.120 mmol) en metanol (0.65 l) y se burbujeó gas hidrógeno en la suspensión durante 5 min, después se agitó la mezcla bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. Se añadió celite (15 g) a la mezcla, que se agitó durante 5 min, y después se filtró sobre una almohadilla comprimida de celite. La almohadilla se lavó con metanol y la solución se filtró de nuevo en un filtro de jeringa para eliminar cualquier partícula sólida restante. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (24.5 g, 93 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 –

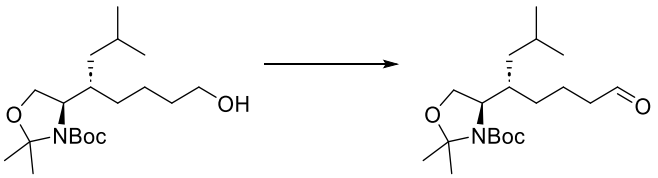
3.75 (m, 5H), 2.41 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 6H), 1.53 – 1.42 (m, 12H), 1.41 – 1.23 (m, 5H), 1.20 – 0.98 (m, 2H), 0.96 – 0.75 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 385.2828, se encontró 286.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.21 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió hidruro de litio y aluminio (en THF) (34 ml de 2 M, 68.000 mmol) a (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (24.5 g, 60.370 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C y se agitó la reacción durante 1 h. Se añadió lentamente agua (7 ml) para inactivar el exceso de LAH, manteniendo la temperatura próxima a 0 °C. Se añadieron a la mezcla sulfato de sodio (240 g) y celite (70 g). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se filtró y la torta se lavó con DCM (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un 5 %, 50 % (para eluir el producto deseado) y luego 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (20.2 g, 97 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 – 3.78 (m, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 8H), 1.49 – 1.44 (m, 12H), 1.42 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.95 – 0.79 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 343.2723, se encontró 366.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 3.75 minutos. Método de LC Z.

Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

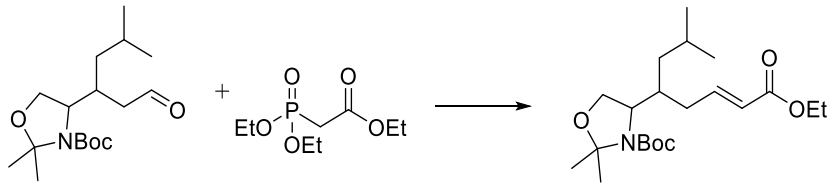


A una mezcla agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 3.1991 mmol) y TEMPO (25 mg, 0.1600 mmol) en DCM (30 ml) a 0 °C se añadió una solución de bromuro sódico (10 mg, 0.0972 mmol) en agua (10 ml). Esta suspensión se agitó a esa temperatura durante 15 min y, a continuación, se añadió gota a gota durante 15 min una solución fría (0 °C) preparada en otro vial mezclando hipoclorito sódico (en agua) (3.2 ml de 1.1 M, 3.5200 mmol) con bicarbonato sódico (376 mg, 4.4758 mmol), evitando tomar el

exceso de bicarbonato sódico sólido en el fondo del vial. La mezcla se agitó a 0 °C durante 60 min y después se diluyó con agua destilada (20 ml). Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (2 x 20 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.05 g, 89 %) como un aceite transparente, ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (br. S, 1H), 4.05 – 3.75 (m, 3H), 2.56 – 2.35 (m, 2H), 2.16 – 1.94 (m, 1H), 1.80 – 1.55 (m, 6H), 1.52 – 1.44 (m, 12H), 1.43 – 1.13 (m, 3H), 1.11 – 1.02 (m, 1H), 0.95 – 0.79 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 341.2566, se encontró 364.5 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.91 minutos. Método de LC 1C.

Ejemplo 35: Preparación de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

Etapa 1: (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

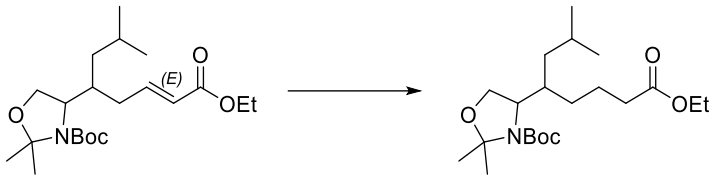


rac-4*R*,1*R* *rac*-4*R*,1*R*

Se añadió 2-dietoxifosforilacetato de etilo (29 g, 129.35 mmol) en porciones a temperatura ambiente a una suspensión de hidruro de sodio lavado con heptano (en aceite) (5.1 g, 60 % p/p, 127.51 mmol) en THF (200 ml). Una vez liberado todo el hidrógeno, esa mezcla se transfirió a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (21.8 g, 43.818 mmol) en THF (125 ml) agitada a temperatura ambiente con un agitador mecánico. La temperatura interna se controló sumergiendo el matraz de reacción en un baño de agua mantenido a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (500 ml) y se extrajo con acetato de etilo que contenía un 20 % de heptano (200 ml) y después con DCM (100 ml x 2). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (13.3 g, 79 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 383.2672, se encontró

284.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.2 minutos, y una fracción de menor pureza (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (910 mg, 5 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 383.2672, se encontró 284.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.2 minutos. Método de LC I.

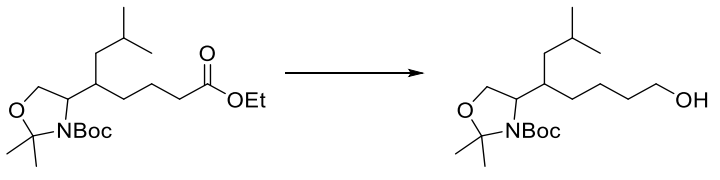
Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico



rac-4*R*,1*R* *rac*-4*R*,1*S*

Se añadió paladio (sobre carbono) (12.5 g, 5 % p/p, 5.8730 mmol) a una solución de (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (25 g, 65.120 mmol) en metanol (0.65 l) y se inyectó gas hidrógeno en la suspensión durante 5 min, después se dejó agitando bajo atmósfera de hidrógeno durante 1 h. La reacción se completó por LCMS. Se añadió celite (15 g) a la mezcla y la reacción se agitó durante 5 min, después se filtró sobre una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con metanol y la solución se filtró de nuevo en un filtro de jeringa para eliminar cualquier partícula sólida restante. El filtrado se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico crudo (24.5 g, 93 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.22 – 3.75 (m, 5H), 2.41 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 1.91 (m, 1H), 1.81 – 1.58 (m, 6H), 1.53 – 1.42 (m, 12H), 1.41 – 1.23 (m, 5H), 1.20 – 0.98 (m, 2H), 0.96 – 0.75 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 385.2828, se encontró 286.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.21 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

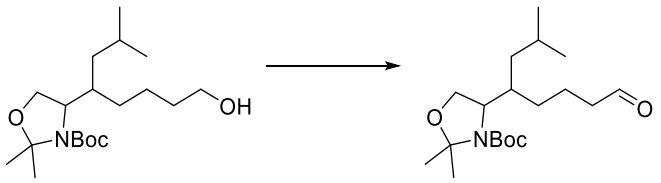


rac-4*R*,1*S* *rac*-4*R*,1*S*

Se añadió hidruro de litio y aluminio (en THF) (34 ml de 2 M, 68.000 mmol) a (4*R*)-4-[(1*S*)-5-etoxi-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (24.5 g,

60.370 mmol) en THF (500 ml) a 0 °C y se agitó la reacción durante 1 h. Se añadió lentamente agua (7 ml) para inactivar el exceso de LAH, manteniendo la temperatura próxima a 0 °C. Luego se añadieron a la mezcla sulfato de sodio (240 g) y celite (70 g). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, después se filtró y la torta se lavó con DCM (500 ml). Los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un 5 %, 50 % (para eluir el producto deseado) y luego 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (20.2 g, 97 %) como un aceite amarillo transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.05 – 3.78 (m, 3H), 3.70 – 3.59 (m, 2H), 2.14 – 1.94 (m, 1H), 1.69 – 1.51 (m, 8H), 1.49 – 1.44 (m, 12H), 1.42 – 1.20 (m, 3H), 1.18 – 0.99 (m, 2H), 0.95 – 0.79 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 343.2723, se encontró 366.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 3.75 minutos. Método de LC Z.

Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico



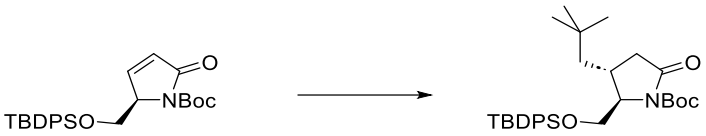
rac-4*R*,1*S* *rac*-4*R*,1*S*

Una solución agitada de cloruro de oxalilo (2.3280 g, 1.6 ml, 18.341 mmol) en DCM anhidro (32 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (2.8626 g, 2.6 ml, 36.637 mmol) en DCM anhidro (32 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (2.00 g, 5.8166 mmol) en DCM anhidro (32 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a -78 °C y después se añadió TEA (6.0984 g, 8.4 ml, 60.267 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (30 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 75 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 70 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-

butilo racémico(2.3 g, 96 %) como un aceite marrón que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional; ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.77 (br s, 1H), 4.05 – 3.74 (m, 3H), 2.73 – 2.28 (m, 3H), 2.12 – 1.00 (solapado con agua, m, 22H), 0.96 – 0.81 (m, 6H).

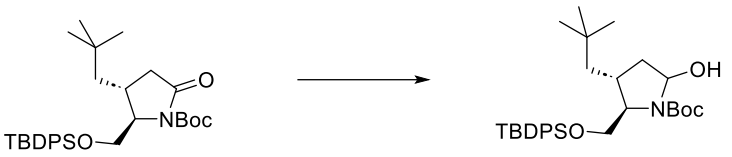
Ejemplo 36: Preparación de (4*R*)-4-[(1*R*)-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



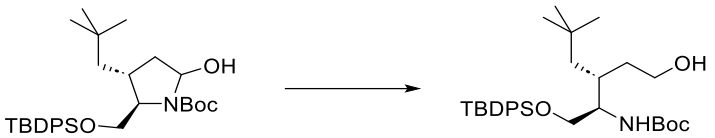
Un matraz que contenía yoduro de cobre (3.18 g, 16.697 mmol) se secó con llama hasta alcanzar un color amarillo brillante en alto vacío, después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con THF anhidro (53 ml). La mezcla heterogénea se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota durante 15 min una solución de cloruro de 2,2-dimetilpropilmagnesio (en THF) (33 ml de 1 M, 33.000 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 30 min, tras lo cual se añadió gota a gota durante 15 min una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.42 g, 8.3188 mmol) en THF anhidro (53 ml). La reacción se agitó durante 1 hora a -78 °C y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante la noche. Luego la reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. La mezcla bifásica se filtró sobre una almohadilla de Celite mientras se lavaba con EtOAc (150 ml). Se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20 % EtOAc en heptanos) de la mezcla cruda proporcionó (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.8 g, 55 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 523.3118, se encontró 424.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC Q.

Etapa 2: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución agitada de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.31 g, 2.4460 mmol) en THF anhidro (16 ml) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de trietilborohidruro de litio en THF (2.67 ml de 1 M, 2.6700 mmol). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 1 hora y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se dejó alcanzar lentamente los 0 °C, tras lo cual se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (39.550 mg, 0.1 ml de 35 % p/p, 0.4070 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (1.27 g, 96 %) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 525.3274, se encontró 408.4 (M-117)+; tiempo de retención: 2.28 minutos. Método de LC R.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4.4-dimetil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(2,2-dimetilpropil)-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.27 g, 2.3453 mmol) en metanol (40 ml) se añadió borohidruro de sodio (3.1 g, 81.940 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después se calentó a 50 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró bajo presión reducida y se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4.4-dimetil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (1.20 g, 95 %) como un aceite incoloro que se utilizó directamente

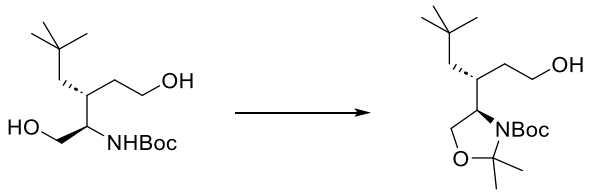
en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 527.3431, se encontró 428.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC R.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4.4-dimetil-pentil]carbamato de *terc*-butilo



Una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-4.4-dimetil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (1.2 g, 2.2394 mmol) en THF anhidro (16 ml) bajo atmósfera de nitrógeno se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de TBAF (en THF) (3.1 ml de 1 M, 3.1000 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y después se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro amónico (50 ml) y se diluyó con EtOAc (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente, después se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de MeCN en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para obtener *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4.4-dimetil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (514 mg, 75 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.88 (br. S, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 1.95 – 1.86 (m, 1H), 1.79 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.50 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.42 – 1.35 (m, 1H), 1.09 (dd, *J* = 14.2, 5.1 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 289.2253, se encontró 234.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos. Método de LC I.

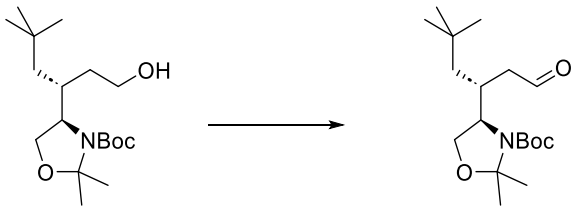
Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-4.4-dimetil-pentilo]carbamato de *terc*-butilo (514 mg, 1.6872 mmol) en DCM anhidro (10 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (3.4850 g, 4.1 ml, 33.462 mmol) e hidrato de ácido paratoluenosulfónico (32 mg, 0.1682 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos, después se concentró bajo presión reducida y se particionó entre acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa

saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua; 12 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el agua restante se coevaporó con acetonitrilo (4 x 5 ml), después se secó a alto vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (556 mg, 94 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.10 – 4.04 (solapado con EtOAc, m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.87 – 3.75 (m, 2H), 3.74 – 3.59 (m, 2H), 1.94 – 1.74 (m, 2H), 1.69 – 1.55 (solapado con agua, m, 3H), 1.52 – 1.43 (m, 12H), 1.40 – 1.33 (m, 1H), 1.13 – 1.03 (m, 1H), 0.95 – 0.85 (m, 10H) ESI-MS m/z calc. 329.2566, se encontró 274.4 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*R*)-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (449 mg, 1.3614 mmol) en diclorometano (14 ml) enfriado a 0 °C se añadieron agua (4.5 ml), bicarbonato sódico (181 mg, 2.1546 mmol), bromuro sódico (24 mg, 0.2332 mmol) y TEMPO (32 mg, 0.2048 mmol). A la solución bifásica se añadió hipoclorito sódico (en agua) (1.2 ml de 10 % p/v, 1.6120 mmol) lentamente gota a gota durante 3 minutos bajo agitación vigorosa. Tras agitarse durante 4 horas a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 x 20 ml), una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$ (2 x 20 ml) y salmuera (20 ml), después se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener (4*R*)-4-[(1*R*)-3,3-dimetil-1-(2-oxoetil)butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (425 mg, 91 %) como un aceite naranja pálido. Mezcla de rotámeros: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (br. S., 1H), 4.02 – 3.90 (m, 1.5H), 3.89 – 3.84 (m, 0.5H), 3.83 – 3.70 (m, 1.5H), 2.67 (br. S., 1H), 2.58 – 2.39 (m, 1.5H), 1.70 – 1.65 (solapado

con agua, m, 1H), 1.51 – 1.44 (m, 14H), 1.17 – 1.06 (m, 1H), 0.95 – 0.90 (m, 10H). ESI-MS m/z calc. 327.241, se encontró 350.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC I.

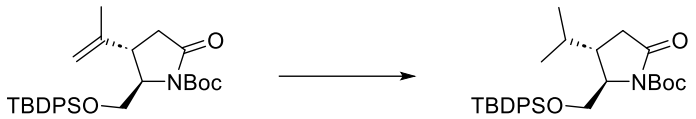
Ejemplo 37: Preparación de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-isopropenil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



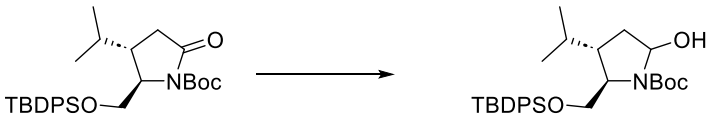
Un matraz que contenía yoduro de cobre (3.1 g, 16.277 mmol) se secó con llama al vacío hasta que adquirió un color amarillo brillante, después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con THF anhidro (80 ml). La mezcla se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota durante 45 minutos una solución de bromuro de isopropenilmagnesio en THF (67 ml de 0.5 M, 33.500 mmol). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos, transcurridos los cuales se añadió gota a gota durante 1 hora una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 10.861 mmol) en THF anhidro (80 ml). La reacción se agitó a -78 °C y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante toda la noche. 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 (150 ml) a lo largo de una hora. A continuación, se separaron las capas y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró sobre una almohadilla de celite y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente: de 0 a 10 % de acetato de etilo en heptanos, 10 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para obtener (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isopropenil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.33 g, 62 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.75 – 7.67 (m, 4H), 7.28 – 7.19 (m, 6H), 4.68 (br. S, 1H), 4.59 – 4.57 (m, 1H), 4.15 – 4.08 (m, 1H), 3.99 (dd, *J* = 10.3, 4.9 Hz, 1H), 3.70 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.64 (m, 2H), 2.20 (dd, *J* = 17.1, 1.7 Hz, 1H), 1.44 (s, 12H), 1.13 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 493.2648, se encontró 394.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.26 minutos. Método de LC L.

Etapa 2: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-isopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se burbujeó nitrógeno durante 15 minutos en una solución agitada de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isopropenil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.33 g, 6.7381 mmol) en metanol anhidro (200 ml) tras lo cual se añadió paladio sobre carbono (720 mg, 10 % p/p, 0.6766 mmol). A continuación, se burbujeó hidrógeno en la reacción durante 10 minutos y ésta se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Luego el nitrógeno se burbujeó a través de la reacción durante 30 minutos y la mezcla se concentró bajo presión reducida. A continuación, el residuo crudo se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con diclorometano (2 x 50 ml), se concentró bajo presión reducida y se secó a alto vacío para obtener (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isopropil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (3.107 g, 92 %) como aceite amarillo pálido que se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 7.76 – 7.70 (m, 4H), 7.29 – 7.20 (m, 6H), 4.08 – 4.00 (m, 2H), 3.70 – 3.61 (m, 1H), 2.68 (dd, *J* = 17.9, 9.8 Hz, 1H), 2.05 (dd, *J* = 17.9, 2.2 Hz, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.28 – 1.18 (m, 1H), 1.14 (s, 9H), 0.61 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 495.2805, se encontró 396.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos. Método de LC T.

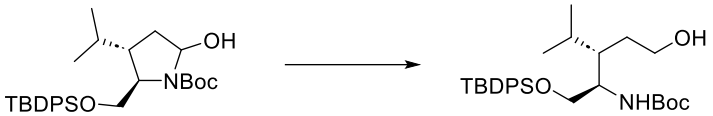
Etapa 3: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isopropil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución agitada de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-isopropil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (3.107 g, 6.1986 mmol) en THF anhidro (35 ml) se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota durante 5 minutos una solución de trietilborohidruro de litio (es decir, Super-H) en THF (6.9 ml de 1 M, 6.9000 mmol). La reacción se agitó a -78 °C durante 90 min. La reacción se inactivó luego mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml) y se dejó que la mezcla alcanzara lentamente los 0 °C, tras lo cual se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (971.25 mg, 2.5 ml de 35 % p/p, 9.9938 mmol). A continuación, la mezcla se agitó enérgicamente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (60 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron

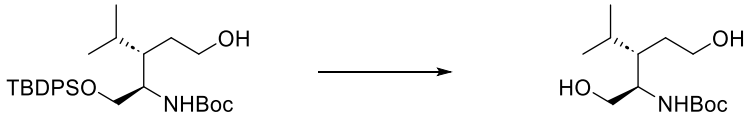
bajo presión reducida para obtener una mezcla diastereomérica cruda de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.98 g, 79 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 497.2961, se encontró 380.4 $(M-117)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC U.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3-metil-butilo]carbamato de *terc*-butilo



Una solución agitada de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-3-isopropil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (2.98 g, 4.8854 mmol) en metanol (30 ml) se calentó a 50 °C y se añadió borohidruro sódico (1.9 g, 50.221 mmol) por partes durante 45 minutos. La reacción se agitó después a 50 °C durante 1 hora. Se añadió borohidruro sódico adicional (1.9 g, 50.221 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos. Se añadió borohidruro de sodio adicional (2.9 g, 76.654 mmol) y la reacción se agitó a 50 °C durante 30 minutos, luego se enfrió hasta temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. Se añadieron agua (200 ml) y diclorometano (200 ml), y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 2 días. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida y después se secaron a alto vacío para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (2.392 g, 93 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.63 (m, 4H), 7.48 – 7.34 (m, 6H), 3.81 – 3.73 (m, 1H), 3.72 – 3.53 (m, 4H), 1.78 – 1.69 (m, 1H), 1.65 – 1.51 (solapado con agua, m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 9H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (2H ausentes, H lábil) ESI-MS m/z calc. 499.3118, se encontró 500.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC T.

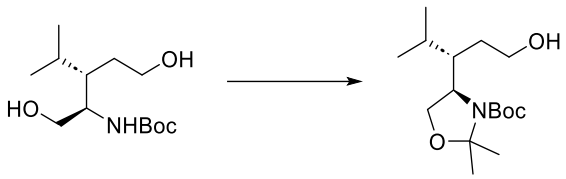
Etapa 5: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3-metil-butilo]carbamato de *terc*-butilo



Una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3-metilbutil]carbamato de *terc*-butilo (2.392 g, 4.5470 mmol) en THF anhidro (45 ml) se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (6.9 ml de 1 M, 6.9000

mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas después de lo cual la reacción se inactivó mediante la adición de un bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla se agitó vigorosamente durante 30 minutos, después se separaron las capas, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua; 12 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el agua restante se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml) y después se secó a alto vacío para obtener *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.02 g, 86 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.71 – 3.57 (m, 3H), 3.15 (br. S, 2H), 1.82 – 1.72 (m, 1H), 1.65 – 1.52 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.50 – 1.41 (m, 9H), 0.95 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (1H ausente, H lábil). ESI-MS m/z calc. 261.194, se encontró 206.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.51 minutos. Método de LC I.

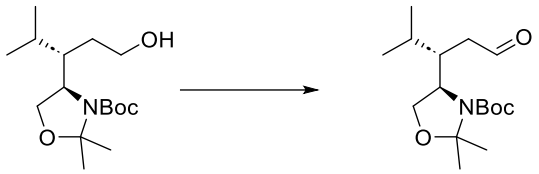
Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2-metil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.02 g, 3.8988 mmol) en diclorometano anhidro (15 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (8.5000 g, 10 ml, 81.615 mmol) e hidrato de ácido paratoluenosulfónico (75 mg, 0.3943 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se concentró bajo presión reducida. El aceite marrón se disolvió en diclorometano (30 ml) y se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua, 12 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el agua restante se coevaporó con acetonitrilo, después se secó a alto vacío para proporcionar el material de partida *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3-metil-butil]carbamato de *terc*-butilo (450 mg, 45 %) como un aceite incoloro y el compuesto deseado (4*R*)-

4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2-metil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (324 mg, 28 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 – 3.79 (m, 3H), 3.75 – 3.60 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 2H), 1.70 – 1.41 (solapado con agua m, 17H), 0.96 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). (1H ausente, H lábil). ESI-MS m/z calc. 301.2253, se encontró 324.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.83 minutos. Método de LC U.

Etapa 7: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se secó con llama un matraz y después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con cloruro de oxalilo (494.70 mg, 340 µl, 3.8975 mmol) y diclorometano anhidro (9 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (605.55 mg, 550 µl, 7.7501 mmol) en diclorometano anhidro (9 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos, tras lo cual se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2-metil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1.9209 mmol) en diclorometano anhidro (9 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió trietilamina (1.1616 g, 1.6 ml, 11.479 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se dejó calentar a temperatura ambiente y luego se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (4 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (643 mg, 100 %) como un aceite de color amarillo pálido que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (s, 1H), 4.12 – 3.77 (m, 3H), 2.73 – 2.58 (m, 1H), 2.35 – 2.19 (m, 2H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.61 – 1.45 (solapado con agua, m, 15H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

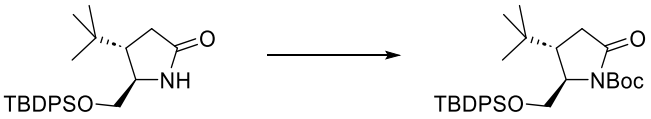
Ejemplo 38: Preparación de (4*R*)-4-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-oxoetil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (4*S*,5*R*)-4-*terc*-butil-5-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona



A una solución agitada de $ZnCl_2$ (en solución de THF) (130 ml de 0.5 M, 65.000 mmol) a temperatura ambiente se añadió cloruro de *terc*-butilmagnesio (en solución de THF) (66 ml de 1 M, 66.000 mmol) gota a gota. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se enfrió a -30 °C. Se añadió gota a gota durante 15 minutos una solución de cloruro de *terc*-butilmagnesio (en solución de THF) (66 ml de 1 M, 66.000 mmol) en THF seco (50 ml). La reacción se agitó a -30 °C durante 45 minutos y se inactivó añadiendo una solución saturada de cloruro de amonio (50 ml) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 30 minutos. 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 salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 75 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (4*S*,5*R*)-4-*terc*-butil-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (2.96 g, 50 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 409.2437, se encontró 410.2 (M-99)+; tiempo de retención: 1.88 minutos. Método de LC Q.

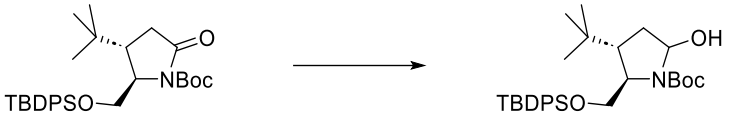
Etapa 2: (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (4*S*,5*R*)-4-*terc*-butil-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (2.96 g, 6.6334 mmol) en MeCN (25 ml) a temperatura ambiente se añadió DMAP (433.8 mg, 3.5508 mmol) seguido de Boc_2O (4.69 g, 21.489 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. 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 (3 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartridge, eluting with a gradient of 80 to 100 % de MeCN

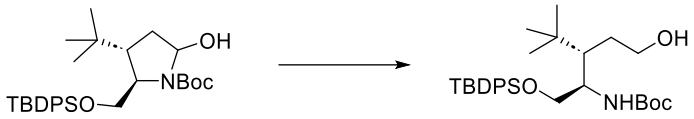
en agua para proporcionar después de la evaporación (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.44 g, 100 %) como un aceite naranja pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.58 (m, 4H), 7.48 – 7.35 (m, 6H), 4.09 – 4.02 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H), 3.61 (dd, *J* = 10.4, 2.3 Hz, 1H), 2.79 (dd, *J* = 18.5, 10.1 Hz, 1H), 2.37 (dd, *J* = 18.5, 2.1 Hz, 1H), 2.03 – 1.98 (solapado con MeCN, m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.06 (s, 9H), 0.87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 509.2961, se encontró 410.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. Método de LC U.

Etapa 3: (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



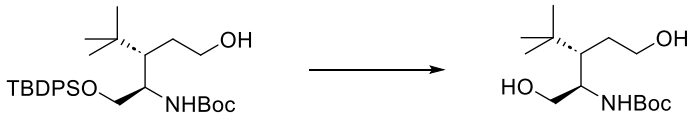
A una solución agitada de (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.85 g, 5.1996 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió trietilborohidruro de litio (en solución de THF) (5.5 ml de 1 M, 5.5000 mmol) gota a gota durante 5 minutos. A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió más trietilborohidruro de litio (en solución de THF) (6 ml de 1 M, 6.0000 mmol) gota a gota durante 5 minutos y la mezcla se agitó a -78 °C durante 2 horas. A continuación, la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se dejó alcanzar lentamente los 0 °C, tras lo cual se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (237.30 mg, 0.6 ml de 35 % p/p, 2.4417 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se agitó durante otros 30 minutos. Luego, las capas se separaron y la capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar una mezcla de diastereómeros crudos 2:1 (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.89 g, 100 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.74 – 7.60 (m, 4H), 7.49 – 7.33 (m, 6H), 6.62 – 6.54 (m, 0.25H), 6.51 – 6.43 (m, 0.25H), 5.57 – 5.34 (m, 0.25H), 5.05 – 4.98 (m, 0.25H), 4.97 – 4.88 (m, 0.25H), 4.09 – 4.04 (m, 0.5H), 3.98 – 3.80 (m, 1H), 3.77 – 3.71 (m, 0.3H), 3.67 – 3.60 (m, 0.7H), 3.60 – 3.52 (m, 0.5H), 2.75 – 2.67 (m, 0.25H), 2.63 – 2.55 (m, 0.25H), 2.38 – 2.23 (m, 0.25H), 1.53 – 1.32 (m, 9H), 1.11 – 1.03 (m, 9H), 0.93 – 0.76 (m, 11H). ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 394.4 (M-117)+; tiempo de retención: 2.57 minutos y ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 394.4 (M-117)+; tiempo de retención: 2.72 minutos. Método de LC S.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetíl]-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (2.89 g, 5.1784 mmol) en metanol (50 ml) a temperatura ambiente se añadió borohidruro sódico (2.3 g, 60.794 mmol) en porciones durante 15 minutos. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y después a 75 °C durante 1 hora. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió más borohidruro de sodio (2.3 g, 60.794 mmol) por porciones durante 15 minutos. La reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas. Luego, la mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente y se añadió más borohidruro de sodio (2.15 g, 56.829 mmol) por porciones durante 10 minutos. La reacción se agitó a 75 °C durante 2 horas, se enfrió a temperatura ambiente y se concentró al vacío. 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 salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo crudo (3 g, 84 %) como un sólido pegajoso blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 4.93 (br. S, 1H), 4.21 – 4.02 (solapado con EtOAc, m, 1H), 3.75 – 3.61 (m, 1H), 3.60 – 3.52 (m, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 2.25 – 1.88 (m, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.47 – 1.38 (m, 9H), 1.09 – 1.04 (m, 9H), 0.97 – 0.86 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 513.3274, se encontró 414.4 (M-99)+; tiempo de retención: 2.36 minutos. Método de LC S.

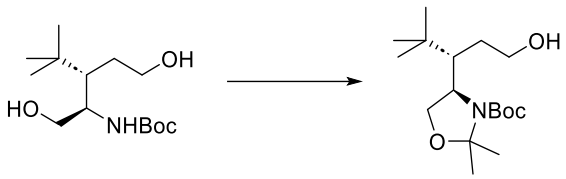
Etapa 5: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)-3,3-dimetilbutil]carbamato de *terc*-butilo (3 g, 4.3501 mmol) en THF seco (60 ml) a 0 °C se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio en THF (7 ml de 1 M, 7.0000 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 2 horas y se inactivó añadiendo una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y salmuera (50 ml). La mezcla se agitó enérgicamente durante 10 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas

combinadas se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.23 g, 98 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (br. S, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.87 (dt, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 3H), 2.42 (br. S, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 10H), 0.95 (s, 9H).^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.01 (br. S, 1H), 4.12 – 4.00 (m, 1H), 3.87 (dt, *J* = 10.0, 4.7 Hz, 1H), 3.69 – 3.52 (m, 3H), 2.42 (br. S, 2H), 1.67 – 1.57 (m, 2H), 1.52 – 1.40 (m, 10H), 0.95 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 275.2097, se encontró 176.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos. Método de LC I.

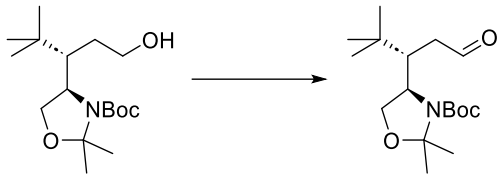
Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)-3,3-dimetil-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.22 g, 4.2087 mmol) en DCM seco (20 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (8.5000 g, 10 ml, 81.615 mmol) e hidrato de ácido paratoluenosulfónico (83.1 mg, 0.4369 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (3 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con DCM (2 x 25 ml) y luego se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN 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 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (408.7 mg, 29 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.45 –

4.25 (m, 1H), 4.07 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.70 (m, 1H), 3.64 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.40 – 3.28 (solapado con impureza, m, 2H), 1.56 – 1.33 (m, 18H), 0.87 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 315.241, se encontró 338.4 (M+23)+; tiempo de retención: 1.88 minutos. Método de LC I.

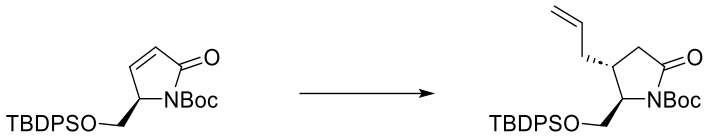
Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-oxoetil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (373.4 mg, 1.1245 mmol) en DCM (11 ml) enfriada a 0 °C se añadieron una solución de bicarbonato sódico (160 mg, 1.9046 mmol) y bromuro sódico (28.9 mg, 0.2809 mmol) en agua (3 ml) seguido de TEMPO (35.5 mg, 0.2272 mmol). A la solución bifásica se añadió gota a gota hipoclorito sódico (en solución acuosa) (1.25 ml de 1.1 M, 1.3750 mmol) bajo agitación enérgica. Tras agitarse durante 1 hora a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 10 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10 %(2 x 10 ml) y salmuera (50 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-oxoetil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (371.2 mg, 90 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.77 (s, 1H), 4.12 – 4.03 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 1H), 3.71 – 3.54 (m, 1H), 1.57 – 1.40 (m, 17H), 0.95 – 0.86 (m, 10H).

Ejemplo 39: Preparación de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

Etapa 1: (2*R*,3*R*)-3-allil-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de $ZnCl_2$ (en Me-THF) (23 ml de 1.9 M, 43.700 mmol) en THF seco (80 ml) a 0 °C se añadió alil(cloro)magnesio (22 ml de 2 M, 44.000 mmol) gota a gota durante 10 minutos. La suspensión se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después se enfrió a -40 °C. Se añadió gota a gota

durante 15 minutos una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.2 g, 9.2439 mmol) en THF seco (40 ml). La solución se agitó a -40 °C durante 1 hora y luego se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se agitó durante 10 minutos a -40 °C. 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 salmuera (500 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 80 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (2*R*,3*R*)-3-alil-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.25 g, 71 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 5.73 (ddt, *J* = 17.0, 10.4, 6.9 Hz, 1H), 5.15 – 5.05 (m, 2H), 3.93 – 3.84 (m, 2H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 2.93 (dd, *J* = 17.7, 8.9 Hz, 1H), 2.44 – 2.36 (m, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 493.2648, se encontró 394.2 $(M\text{-}99)^+$; tiempo de retención: 2.35 minutos. Método de LC S.

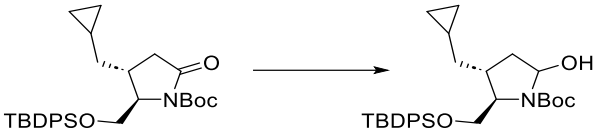
Etapa 2: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se cargó un vial con KOH (14.99 g, 267.17 mmol) y se añadió agua (25 ml). La mezcla se agitó durante 2 minutos hasta que se disolvió el KOH. Se añadió éter dietílico (125 ml). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió 1-metil-1-nitroso-urea (12.22 g, 106.69 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Se detuvo la agitación y la mezcla se enfrió a -78 °C. Una vez congelada la fase acuosa, la capa etérea amarilla se transfirió con una pipeta de plástico a otro vial con gránulos (aproximadamente 15.08 g) de KOH. La mitad de la solución de diazometano en éter dietílico (65 ml) se añadió a una solución de (2*R*,3*R*)-3-alil-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.65 g, 5.3622 mmol) en THF (125 ml) a 0 °C con un suave flujo de nitrógeno. Se añadió una solución de $Pd(OAc)_2$ (244.9 mg, 1.0908 mmol) en THF (25 ml) gota a gota durante 20 minutos. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después se añadió

lentamente el resto de la solución etérea de diazometano (60 ml). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se filtró sobre celite, se lavó con EtOAc (250 ml) y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 80 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.71 g, 99 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 – 7.60 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 4.01 – 3.97 (m, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.74 (dd, *J* = 10.3, 2.4 Hz, 1H), 2.94 (dd, *J* = 17.7, 8.9 Hz, 1H), 2.51 – 2.39 (m, 1H), 2.27 (dd, *J* = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 1.47 – 1.39 (m, 10H), 1.35 – 1.26 (m, 1H), 1.06 (s, 9H), 0.71 – 0.61 (m, 1H), 0.54 – 0.43 (m, 2H), 0.15 – 0.01 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 507.2805, se encontró 408.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Método de LC S.

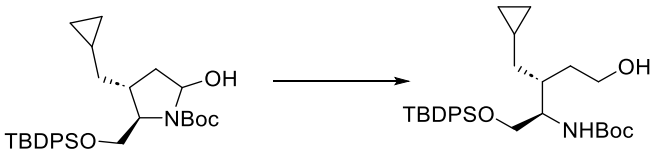
Etapa 3: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetíl]-3-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.71 g, 5.3001 mmol) en THF seco (40 ml) a -78 °C se añadió trietilborohidruro de litio (en solución de THF) (6 ml de 1 M, 6.0000 mmol) gota a gota durante 15 minutos. A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos. A continuación, la mezcla se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se dejó alcanzar lentamente los 0 °C, tras lo cual se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (276.85 mg, 0.7 ml de 35 % p/p, 2.8487 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y después se diluyó con EtOAc (50 ml) y se agitó durante otros 30 minutos. A continuación, se separaron las capas y la capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener tras la evaporación en crudo una mezcla de diastereómeros 2:1 de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.77 g, 98 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 – 7.61 (m, 4H), 7.47 – 7.35 (m, 6H), 5.59 – 5.33 (m,

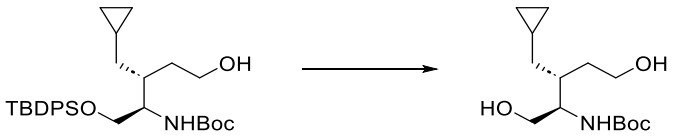
1H), 4.08 (s, 0.5H), 3.93 – 2.63 (m, 4H), 2.49 – 2.39 (m, 0.5H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 1.75 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.64 – 1.46 (m, 5H), 1.36 (s, 6H), 1.10 – 1.02 (m, 9H), 0.79 – 0.67 (m, 1H), 0.52 – 0.38 (m, 2H), 0.19 - -0.03 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 509.2961, se encontró 392.2 (M-117)+; tiempo de retención: 2.55 minutos y ESI-MS m/z calc. 509.2961, se encontró 392.4 $(M-117)^+$; tiempo de retención: 2.63 minutos. Método de LC S.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetíl]-3-(ciclopropilmetil)-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (2.77 g, 5.1949 mmol) en metanol (80 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH_4$ (4.6 g, 121.59 mmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 2 horas y después se enfrió a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron al vacío. 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (2.65 g, 99 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 – 7.61 (m, 4H), 7.48 – 7.36 (m, 6H), 4.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.86 (dd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 3.77 – 3.56 (m, 4H), 2.00 – 1.89 (m, 1H), 1.89 – 1.81 (m, 1H), 1.64 – 1.57 (solapado con agua, m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.19 – 1.10 (m, 1H), 1.07 (s, 9H), 0.75 – 0.64 (m, 1H), 0.49 – 0.38 (m, 2H), 0.07 - -0.07 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 412.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos. Método de LC S.

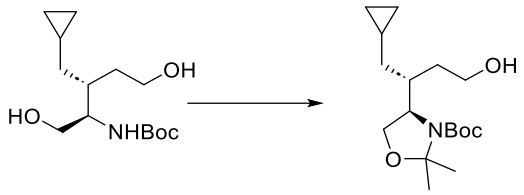
Etapa 5: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxibutil]carbamato de *terc*-butilo (2.65 g, 5.1419 mmol) en THF seco (80 ml) se añadió TBAF (en THF) (11 ml de 1 M, 11.000 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 2.5 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeOH 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 sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (1.45 g, 98 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.05 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 3.91 – 3.73 (m, 2H), 3.72 – 3.59 (m, 3H), 2.76 (br. S, 2H), 2.00 – 1.88 (m, 1H), 1.74 – 1.62 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.36 – 1.18 (m, 2H), 0.77 – 0.64 (m, 1H), 0.52 – 0.41 (m, 2H), 0.10 - -0.01 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 273.194, se encontró 218.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.6 minutos. Método de LC I.

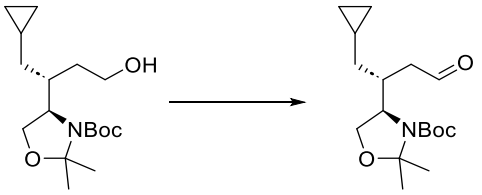
Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclopropilmetil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (7.65 g, 26.585 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-dimetoxipropano (13.600 g, 16 ml, 130.58 mmol) seguido de ácido p-toluenosulfónico (507.8 mg, 2.6696 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.848 g, 78 %) como un aceite amarillo

pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.16 – 3.67 (m, 5H), 2.66 (br. S, 1H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 1.95 – 1.82 (m, 1H), 1.64 – 1.53 (solapado con agua, m, 3H), 1.52 – 1.43 (m, 12H), 1.36 – 1.14 (m, 3H), 0.77 – 0.63 (m, 1H), 0.57 – 0.46 (m, 1H), 0.46 – 0.34 (m, 1H), 0.12 – 0.03 (m, 1H), 0.03-0.11 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 313.2253, se encontró 336.0 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC X.

Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

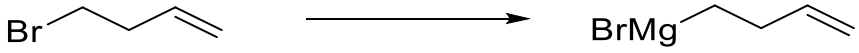


A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.4 g, 19.398 mmol) en DCM (200 ml) enfriado a 0 °C se añadieron una solución de bicarbonato sódico (2.8 g, 33.331 mmol) y bromuro sódico (400 mg, 3.8875 mmol) en agua (60 ml) seguido de TEMPO (606 mg, 3.8785 mmol). A la solución bifásica se añadió hipoclorito de sodio (en solución acuosa) (21 ml de 1.1 M, 23.100 mmol) lentamente gota a gota bajo agitación vigorosa. Tras agitarse durante 1 hora a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). La mezcla se diluyó con DCM (100 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 100 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10 % (2 x 100 ml) y salmuera (100 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.35 g, 100 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 (s, 1H), 4.06 – 3.76 (m, 3H), 2.73 – 2.26 (m, 3H), 1.63 – 1.39 (solapado con agua, m, 16H), 1.25 – 1.11 (m, 1H), 0.76 – 0.57 (m, 1H), 0.56 – 0.42 (m, 2H), 0.15 - -0.06 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 311.2097, se encontró 334.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC I.

Síntesis de alcoxialdehídos intermedios sustituidos

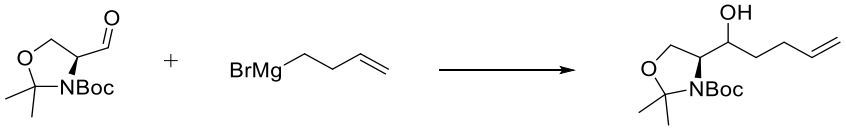
Ejemplo 40: Preparación de (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (~85:15 mezcla de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*)

Etapa 1: Bromo(but-3-enil)magnesio



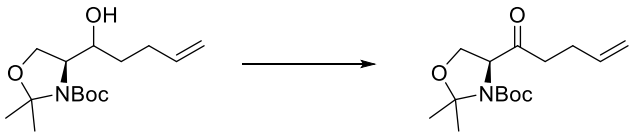
A una suspensión de giros de magnesio activados (7.2 g, 296.24 mmol) en THF (148 ml) se añadió gota a gota a 0 °C 4-bromobut-1-eno (20 g, 148.15 mmol). A continuación, la solución se sometió a reflujo durante 2 h. Luego la mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente. La solución resultante de bromo(bu-3-enil)magnesio (23.6 g, 100 %) se utilizó sin purificación adicional.

Etapa 2: (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 65.424 mmol) en THF (120 ml) se añadió lentamente a -78 °C bromo(bu-3-enil)magnesio en THF (65 ml de 1 M, 65.000 mmol). La solución se agitó a esta temperatura durante 2 horas, después se dejó que la mezcla de reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml). El producto se extrajo tres veces con acetato de etilo (75 ml x 3) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó en gel de sílice (gradiente: 0 a 30 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros, 17.4 g, 93 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.84 (ddt, *J* = 17.1, 10.3, 6.6 Hz, 1H), 5.10 – 4.94 (m, 2H), 4.25 – 3.60 (m, 5H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 2.23 – 2.06 (m, 1H), 1.62 – 1.56 (m, 3H), 1.53 – 1.45 (m, 14H). ESI-MS m/z calc. 285.194, se encontró 230.2 (M-55)+; tiempo de retención: 1.84 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (4*S*)-2,2-dimetil-4-pent-4-enoil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (17.4 g, 60.911 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se añadió periodinano de Dess-Martin (31 g, 73.089 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora a 0 °C y después a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una mezcla de solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (250 ml), bicarbonato sódico saturado (250 ml) y NaOH 1N (150 ml) (Para alcanzar un pH = 9) y se agitó la mezcla de reacción durante 45 minutos. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 100 ml).

Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*S*)-2,2-dimetil-4-pent-4-enoil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (15 g, 69 %) como un compuesto crudo de color naranja oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.93 – 5.73 (m, 1H), 5.09 – 4.93 (m, 2H), 4.44 (dd, *J* = 7.3, 2.4 Hz, 0.4H), 4.31 (dd, *J* = 7.7, 2.6 Hz, 0.6H), 4.19 – 4.07 (m, 1H), 3.92 (ddd, *J* = 16.7, 9.4, 2.6 Hz, 1H), 2.69 – 2.52 (m, 2H), 2.34 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.71 (s, 1.8H), 1.65 (s, 1.2H), 1.52 – 1.46 (m, 6.6H, solapado con el pico de agua), 1.41 (s, 5.4H). ESI-MS m/z calc. 283.1784, se encontró 184.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.9 minutos. Método de LC I.

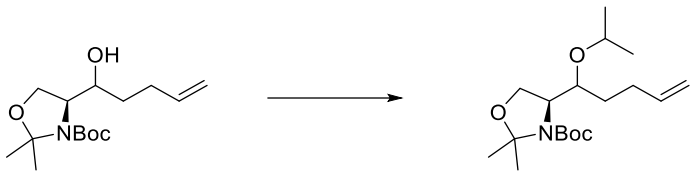
Etapa 4: (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

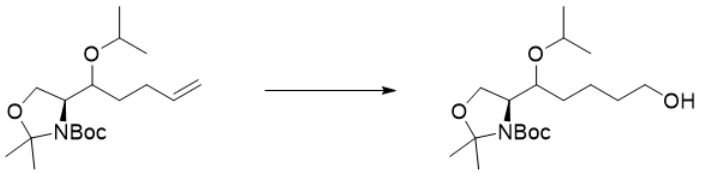
El cloruro de zinc (5.55 g, 40.723 mmol) se colocó en un matraz de 500 ml y el matraz se secó por llama 3 veces y se colocó en un alto vacío durante 3 h. Se añadió éter dietílico (100 ml) al matraz y la suspensión se llevó a reflujo durante 2 h. El sobrenadante se añadió a una solución de borohidruro de sodio (3.07 g, 81.147 mmol) en éter dietílico (250 ml) y se agitó a ta durante 3 días (solución A). A una solución de (4*S*)-2,2-dimetil-4-pent-4-enoil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (12.2 g, 31.559 mmol) en éter dietílico (250 ml) se añadió la solución A (200 ml, 0.116 M, 0.68 eq.) a -20 °C gota a gota durante 40 min. La solución resultante se agitó durante 45 min antes de añadir una solución acuosa de cloruro amónico (sat., 200 ml). La mezcla resultante se agitó durante 1 h, dejando que alcanzara lentamente la temperatura ambiente. Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, mediante elución con un gradiente de 0 a 30 % de EtOAc en heptanos para proporcionar después de la evaporación (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.32 g, 49 %) como un aceite incoloro (~85:15 mezcla de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 – 5.79 (m, 1H), 5.11 – 4.95 (m, 2H), 4.08 – 3.63 (m, 4H), 2.45 – 2.27 (m, 1H), 2.23 – 2.11 (m, 1H), 2.05, 1.64 – 1.55 (m, 3H), 1.50 (s, 15H) ESI-MS m/z calc. 285.194, se encontró 230.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (4*S*)-4-(1-isopropoxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-(1-hidroxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (19.2 g, 53.218 mmol) en 2-yodopropano (365.50 g, 215 ml, 2.1501 mol) se añadió óxido de plata (I) (68 g, 293.44 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó a 45 °C durante 24 h. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc (3 x 25 ml). La mezcla cruda se puso en una almohadilla de sílice (50 g) y se lavó con una mezcla de heptanos/EtOAc (2 x 475 ml / 25 ml) para obtener, tras la evaporación, (4*S*)-4-(1-isopropoxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (13.6 g, 66 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.92 – 5.74 (m, 1H), 5.12 – 4.90 (m, 2H), 4.25 – 3.85 (m, 3H), 3.84 – 3.63 (m, 2H), 2.36 – 1.99 (m, 2H), 1.77 – 1.39 (m, 17H), 1.21 – 1.06 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 327.241, se encontró 228.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

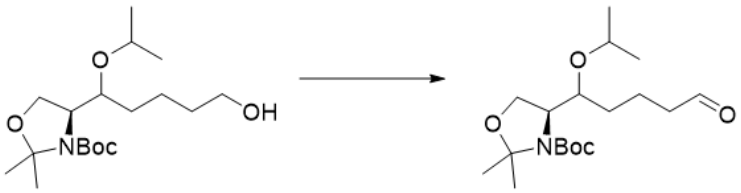


Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

A una solución a 0 °C de (4*S*)-4-(1-isopropoxipent-4-enil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (13.6 g, 35.344 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió complejo de borano y tetrahidrofurano (141 ml de 1 M, 141.00 mmol) y la solución se agitó durante 1 h a esa temperatura. El hidróxido de sodio (solución en agua) (150 ml de 1 M, 150.00 mmol) se introdujo lentamente seguido de peróxido de hidrógeno (solución en agua) (4.6620 g, 12 ml de 35 % p/p, 47.970 mmol). La solución se dejó calentar hasta ta durante 30 min, momento en el que se añadió agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó en dos lotes mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeOH en agua. El producto purificado combinado se evaporó para obtener (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.5 g, 82 %)

como aceite amarillo (mezcla ~85:15 de diastereómeros, teniendo el isómero mayor la configuración 4*S*,1*R*). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 – 4.06 (m, 1H), 4.01 – 3.56 (m, 6H), 1.74 – 1.37 (m, 22H), 1.19 – 1.11 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 345.2515, se encontró 246.3 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 4.48 minutos. Método de LC J.

Etapa 7: (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

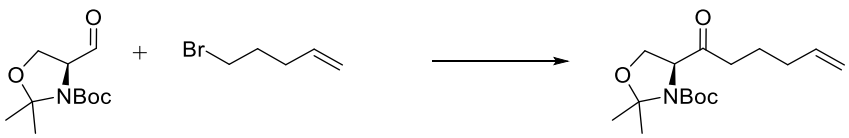


Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

A una solución a 0 °C de (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.75 g, 7.8805 mmol) en diclorometano (55 ml) se añadió una solución de bromuro sódico (230 mg, 2.2353 mmol) en agua (25 ml) seguida de bicarbonato sódico (1.2 g, 14.285 mmol) y TEMPO (66 mg, 0.4224 mmol). La mezcla se agitó durante 5 min y se añadió gota a gota hipoclorito de sodio (solución en agua) (5.8 ml de 10 % p/v, 7.7913 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C durante 1.5 h. Se añadió DCM (30 ml) y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 2 x 30 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (10 %, 2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro y se filtró. La mezcla cruda se concentró al vacío para obtener (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (2.44 g, 84 %) como aceite naranja (mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero mayor tiene la configuración 4*S*,1*R*). ESI-MS m/z calc. 343.2359, se encontró 244.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC I.

Ejemplo 41: Preparación de (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-5-oxo-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]pentil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

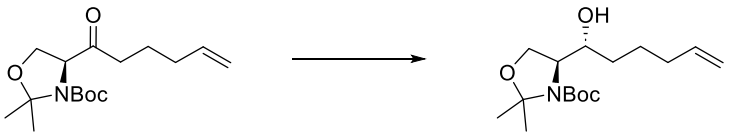
Etapa 1: (4*S*)-4-hex-5-enoil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de 5-bromopent-1-eno (8.580 g, 57.57 mmol) en THF (67.78 ml) a temperatura ambiente se añadieron virutas de magnesio (1.515 g, 57.56 mmol) y la mezcla resultante se agitó durante 5 minutos, después se sonicó durante 2 minutos y se agitó durante 2 horas a

temperatura ambiente. La mezcla marrón resultante con algo de magnesio residual se añadió entonces lentamente a una solución a -78 °C de (4*S*)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (12 g, 52.34 mmol) en THF (45.18 ml) dejando atrás el material sólido. La solución se agitó a esta temperatura durante 5 minutos, después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 45 minutos. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de NH_4Cl (300 ml). El producto se extrajo con acetato de etilo (400 ml) y la fracción orgánica se lavó con salmuera (200 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar (4*S*)-4-(1-hidroxihex-5-enil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo. A una solución a 0 °C de este compuesto crudo en DCM (158.8 ml) se añadió Dess-martin periodinano (26.64 g, 62.81 mmol). Se retiró el baño frío y se agitó la mezcla durante toda la noche. Se añadió una mezcla de una solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (75 ml), una solución saturada de $NaHCO_3$ (75 ml) y una solución de NaOH 1N (37.5 ml, para alcanzar un pH = 9) y se agitó la mezcla de reacción durante 20 minutos. Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se filtraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente superficial de hexanos al 100 % a EtOAc al 100 % que proporcionó como un aceite transparente, (4*S*)-4-hex-5-enoil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (8.9 g, 57 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.86 – 5.71 (m, 1H), 5.09 – 4.95 (m, 2H), 4.48 – 4.28 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 1H), 4.00 – 3.85 (m, 1H), 2.60 – 2.46 (m, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.74 – 1.72 (m, 2H), 1.56 – 1.49 (m, 9H), 1.43 (s, 6H).

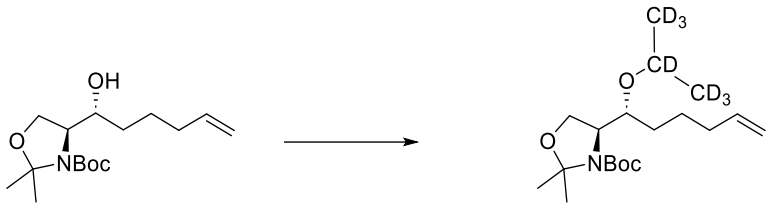
Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-Hidroxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato



A una solución de (4*S*)-4-hex-5-enoil-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (14.73 g, 49.53 mmol) en THF (147.3 ml) se añadió cloruro de magnesio (4.716 g, 49.53 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Luego se añadió borano (sal de *t*-butilamina) (5.169 g, 59.44 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La reacción se inactivó a temperatura ambiente con NH_4Cl saturado acuoso (100 ml), los compuestos orgánicos se diluyeron después con EtOAc (100 ml) y se lavaron una vez con una solución de media salmuera de 100 ml. Los compuestos orgánicos se filtraron y evaporaron después se purificaron mediante el uso de cromatografía en gel de sílice con un gradiente superficial de hexanos al 100 % a EtOAc al 100 % para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-

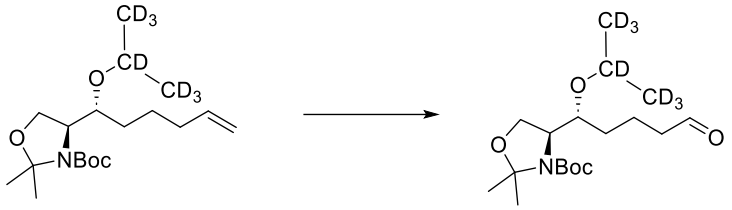
hidroxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (14.83 g, 100 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 – 5.76 (m, 1H), 5.07 – 4.99 (m, 1H), 4.99 – 4.91 (m, 1H), 4.18 – 3.59 (m, 5H), 2.19 – 2.07 (m, 2H), 1.65 – 1.57 (m, 4H), 1.55 – 1.46 (m, 15H).

Etapa 3: (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]hex-5-enil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (700 mg, 2.338 mmol) en 1,1,1,2,3,3,3-heptadeuterio-2-yodo-propanol (2.8 ml, 28.06 mmol) se añadió óxido de plata(I) (2.709 g, 11.69 mmol). La solución se agitó a 45 °C durante 16 h. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en gel de sílice mediante el uso de un gradiente superficial de hexanos al 100 % a EtOAc al 100 % que dio como un aceite transparente, (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]hex-5-enil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (215.6 mg, 26 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.87 – 5.73 (m, 1H), 5.00 (d, *J* = 16.9 Hz, 1H), 4.94 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.12 – 3.79 (m, 3H), 3.79 – 3.61 (m, 1H), 2.11 – 2.03 (m, 2H), 1.70 – 1.58 (m, 2H), 1.58 – 1.51 (m, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.47 – 1.42 (m, 3H), 1.41 – 1.30 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 348.30054, se encontró 349.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.892 minutos. Método de LC B.

Etapa 4: (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-5-oxo-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]pentil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

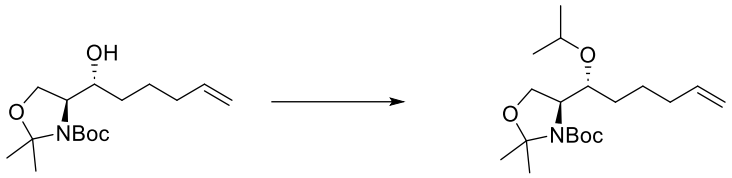


A una suspensión agitada de (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]hex-5-enil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (211.1 mg, 0.6057 mmol) en acetona (1.382 ml) y agua (460.4 µl) a ta bajo atmósfera de nitrógeno se añadió *N*-óxido de 4-metilmorfolina (85.14 mg, 0.7268 mmol) seguido de tetróxido de osmio (solución al 2.5 % en peso

en 2-metil-2-propanol) (123.3 mg, 0.01212 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 minutos. La acetona se eliminó cuidadosamente por evaporación. La reacción se diluyó con EtOAc, se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó (sulfato de magnesio), se filtró y se concentró hasta obtener un jarabe espeso que se usó directamente en la siguiente etapa. Se agitó durante 30 minutos una solución de este producto crudo y periodato sódico (259.2 mg, 1.212 mmol) en THF (5.066 ml) y agua (3.378 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, después se purificaron mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente poco profundo de 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc dando (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-5-oxo-1-[1,2,2,2-tetradeuterio-1-(trideuteriometil)etoxi]pentilo]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (212 mg, 100 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.84 – 9.72 (m, 1H), 4.15 – 3.90 (m, 3H), 3.82 – 3.64 (m, 1H), 2.52 – 2.43 (m, 2H), 1.96 – 1.82 (m, 1H), 1.65 – 1.60 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.51 (d, *J* = 3.7 Hz, 9H), 1.49 – 1.44 (m, 3H), 1.43 – 1.36 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 350.27982, se encontró 351.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.701 minutos. Método de LC B.

Ejemplo 42: Preparación de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

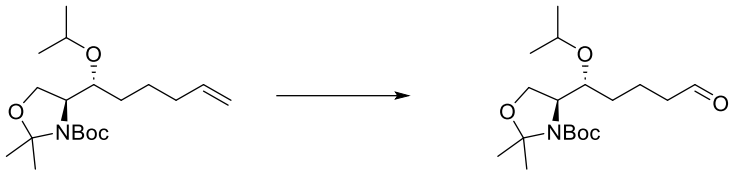
Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (14.83 g, 49.53 mmol) en 2-yodopropano (219.7 ml, 2.197 mol) se añadió óxido de plata (I) (35.25 g, 152.1 mmol). La solución se agitó a 45 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió hasta temperatura ambiente, se filtró y al filtrado se añadió óxido de plata (I) adicional (35.25 g, 152.1 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 45 °C durante toda la noche. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró. La mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de Celite y se lavó con EtOAc. El filtrado se concentró y después se purificó por cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente poco profundo de 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc dando como aceite transparente, (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.620 g, 33 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.88 – 5.75 (m, 1H), 5.02

(d, *J* = 17.4 Hz, 1H), 4.96 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.84 – 3.58 (m, 2H), 2.13 – 2.02 (m, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 15H), 1.16 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H). También se aisló algún material de partida para dar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.64 g, 45 %).

Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

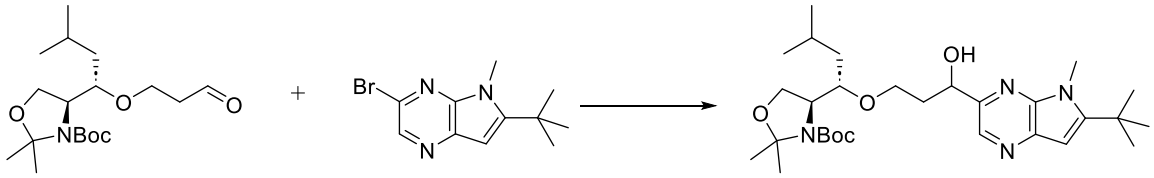


A una suspensión agitada de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxihex-5-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.58 g, 16.34 mmol) en acetona (36.52 ml) y agua (12.17 ml) a rt bajo atmósfera de nitrógeno se añadió 4-metil-4-oxido-morfolin-4-io (2.033 ml, 19.61 mmol) seguido de tetróxido de osmio (2.5 % en peso en 2-metil-2-propanol) (4.097 ml, 13.07 mmol). La suspensión resultante se agitó a ta durante 30 minutos. La acetona se eliminó cuidadosamente por evaporación. La reacción se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1 x) y salmuera (1 x), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró hasta obtener un jarabe espeso de (4*S*)-4-[(1*R*)-5.6-dihidroxi-1-isopropoxi-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo. Se agitó durante 30 minutos una solución del producto crudo y periodato sódico (1.809 ml, 32.69 mmol) en THF (133.9 ml) y agua (89.28 ml). La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo una vez más. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron, purificándose a continuación mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un gradiente poco profundo de 100 % de hexanos a 100 % de EtOAc dando como aceite transparente (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.61 g, 82 %) ESI-MS *m/z* calc. 343.23587, se encontró 344.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.78 minutos. Método de LC A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.78 (s, 1H), 4.14 – 4.05 (m, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.84 – 3.65 (m, 2H), 2.53 – 2.40 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 1H), 1.74 – 1.66 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.52 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.47 – 1.38 (m, 2H), 1.16 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).

Síntesis de correctores de CFTR

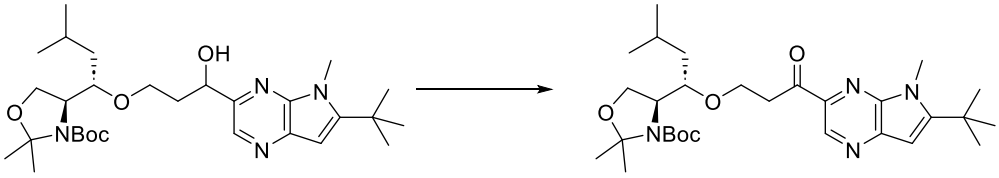
Ejemplo 43: Preparación del Compuesto 8

Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-hidroxi-propoxi]-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (60 mg, 0.2224 mmol) en THF anhidro (0.8 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (0.15 ml de 2.5 M, 0.3750 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 15 minutos y después se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-(3-oxopropoxi)butil] oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (97 mg, 0.2683 mmol) en THF anhidro (0.8 ml). La reacción se agitó en el baño de hielo seco durante 2 horas y se añadió metanol (5 ml). La reacción se concentró bajo presión reducida y se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de metanol en agua). Las fracciones más puras del producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml) y se secó al vacío para obtener (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-hidroxi-propoxi]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (76 mg, 64 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 – 8.23 (m, 1H), 6.70 (br. S., 1H), 5.11 (br. S., 1H), 4.32 – 3.53 (m, 9H), 2.32 – 1.97 (m, 2H), 1.89 – 1.16 (m, 28H), 0.99 – 0.87 (solapado con impureza, m, 6H). ESI-MS m/z calc. 532.3625, se encontró 533.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC I.

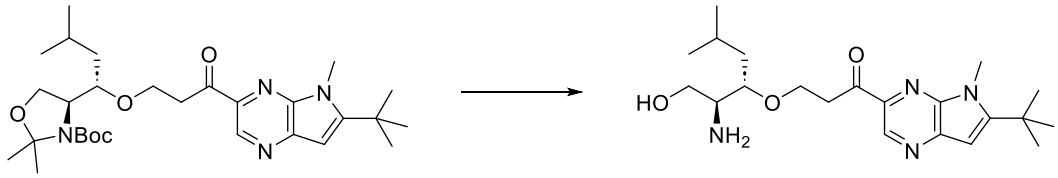
Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propoxi]-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-hidroxi-propoxi]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (820 mg, 1.5377 mmol) en DCE anhidro (20 ml) se añadió MnO_2 (activado) (2.98 g, 29.136 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante 45 minutos y luego la reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con DCM (3 x 20 ml). Los filtrados combinados se concentraron al vacío para proporcionar 850 mg del producto deseado (85 % de

pureza ^{1}H RMN, 89 % de rendimiento) como una mezcla de diastereómeros. La mezcla se sometió a separación quiral por SFC (Caudal: 100 ml/min, 20 % MeOH, columna: i-Amilosa 3-30mm, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 1,000 µl). El pico de elución más rápida por SFC (pico 1) proporcionó, tras evaporación a sequedad, (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propoxi]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 6 %) como un aceite incoloro. Rotámeros observados en una relación de 1.5:1:^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (br. S., 1H), 6.66 (br. S., 1H), 4.18 – 3.72 (m, 9H), 3.71 – 3.57 (m, 1H), 3.50 (t, *J* = 6.6 Hz, 0.6H), 3.45 (t, *J* = 6.5 Hz, 0.4H), 1.82 – 1.31 (m, 26H), 1.21 – 1.07 (m, 1H), 1.02 – 0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. El pico de elución más lenta por SFC (pico 2) proporcionó, tras evaporación hasta sequedad, (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propoxi]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (529 mg, 61 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (br. S., 1H), 6.62 (br. S., 1H), 4.39 – 3.75 (m, 9H), 3.69 – 3.36 (m, 2H), 1.84 – 1.31 (m, 26H), 1.30 – 1.11 (m, 1H), 1.00 – 0.75 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.33 minutos. Método de LC I.

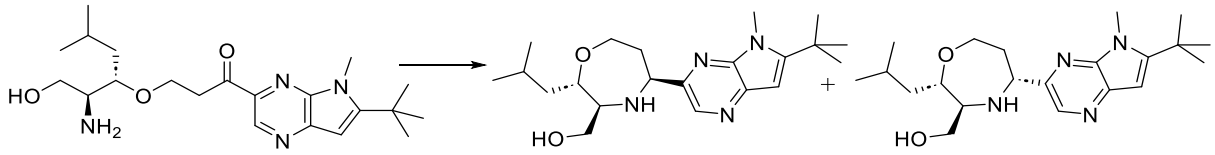
Etapa 3: 3-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-Amino-2-hidroxi-etil]-3-metil-butoxi]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)propan-1-ona



A una solución de (4*S*)-4-[(1*S*)-1-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propoxi]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (380 mg, 0.6752 mmol) en Et_2O (8 ml) y agua (2 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (en éter dietílico) (5 ml de 2 M, 10.000 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y se añadió de nuevo HCl (en éter dietílico) (2 ml de 2 M, 4.00 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (16 ml) hasta pH 7. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo acuoso se diluyó con DMSO (5 ml) y CH_3CN (1 ml) y se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de CH_3CN/agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y coevaporaron con agua (3 x 10 ml) para obtener 3-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-metil-butoxi]-1-(6-*terc*-butil-5-

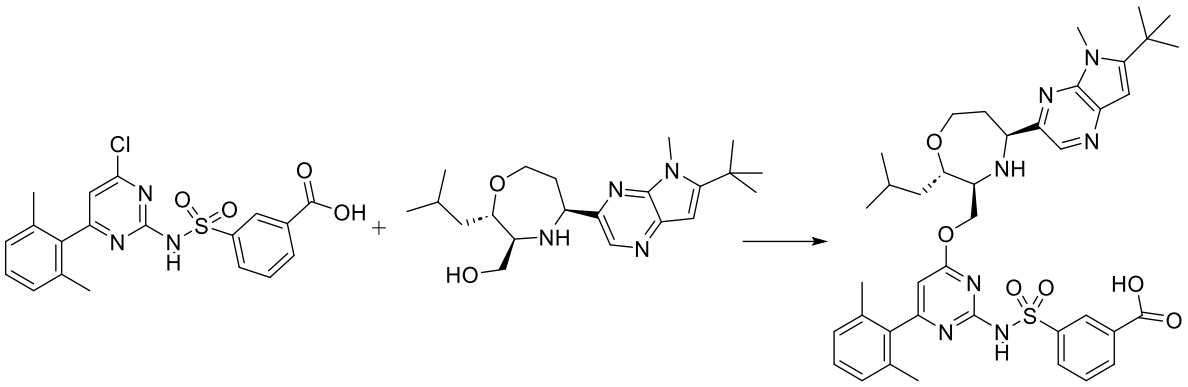
metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)propan-1-ona (274 mg, 104 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 390.2631, se encontró 391.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.4 minutos. Método de LC K.

Etapa 4: [(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol y [(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol



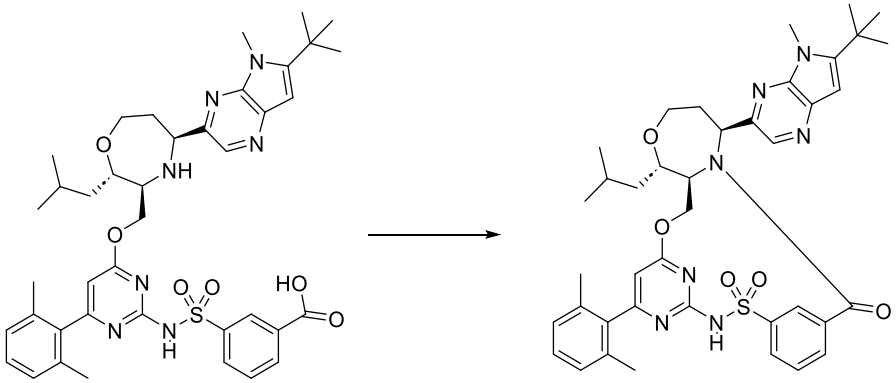
A una solución de 3-[(1*S*)-1-[(1*S*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-3-metil-butoxi]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)propan-1-ona (264 mg, 0.6760 mmol) en DCM anhidro (20 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH(Oac)_3$ (603 mg, 2.8451 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 5-100 % en agua básica (bicarbonato de amonio/tampón de hidróxido de amonio pH = 10)). Las fracciones más puras del pico de elución más rápido se combinaron, y los volátiles se concentraron bajo presión reducida. A la solución acuosa se añadió salmuera (50 ml) y la solución se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener [(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol (81 mg, 32 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.56 minutos. Las fracciones más puras del pico de elución más lento se combinaron, y los volátiles se concentraron bajo presión reducida. A la solución acuosa se añadió salmuera (50 ml) y la solución se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener [(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol (131 mg, 52 %) como un sólido blanco. ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.68 minutos. Método de LC K.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de reacción se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (23.24 mg, 0.05562 mmol) y [(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol (25 mg, 0.06675 mmol) en THF anhidro (0.28 ml). Se añadió *terc*-butóxido de sodio (39.6 mg, 0.4120 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se calentó a 40 °C y se agitó durante 1 h a esa temperatura. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y HCl 1 M (ac.) (15 ml). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (37.7 mg, 86 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 755.3465, se encontró 756.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.4 minutos. Método de LC A.

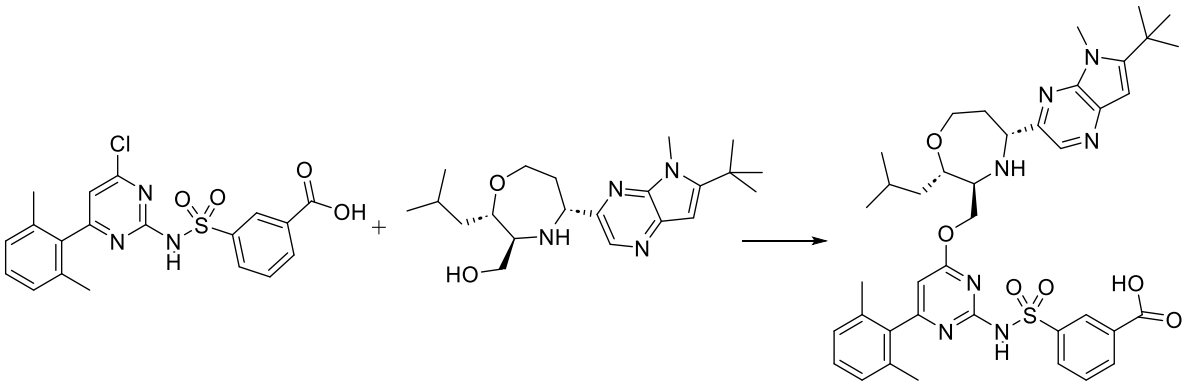
Etapa 6: (4*S*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-7,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



Bajo argón, el ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (37.7 mg, 0,04758 mmol) se combinó con CDMT (12.6 mg, 0.07177 mmol) en DMF (4.8 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (15.7 µl, 0.1428 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 48 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 con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 25 min) para dar (4*S*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-7,11-dioxa-18λ^{6}-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (5.8 mg, 16 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.6, 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), 6.58 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.11 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 4.99 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.23 (dt, *J* = 11.8, 4.7 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.11 – 4.01 (m, 1H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 2.79 – 2.65 (m, 1H), 2.32 – 2.22 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.64 – 1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 0.83 – 0.75 (m, 6H), 0.71 – 0.61 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 737.33594, se encontró 738.2 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC A.

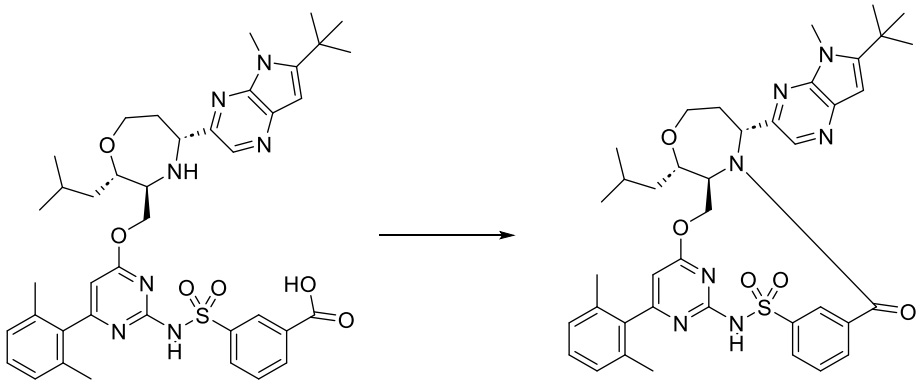
Ejemplo 44: Preparación del Compuesto 9

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de reacción se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (23.24 mg, 0.05562 mmol) y [(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metanol (25 mg, 0.06675 mmol) en THF anhidro (0.28 ml). Se añadió *terc*-butóxido de sodio (39.0 mg, 0.4058 mmol) a la mezcla de reacción a ta. La reacción se agitó durante 1 h. La reacción se calentó a 40 °C y se agitó a esa temperatura durante 1 h. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc (15 ml) y HCl 1 M (ac.) (15 ml). Las dos capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (15 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (38.8 mg, 88 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 755.3465, se encontró 756.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.38 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (4*R*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-7,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona

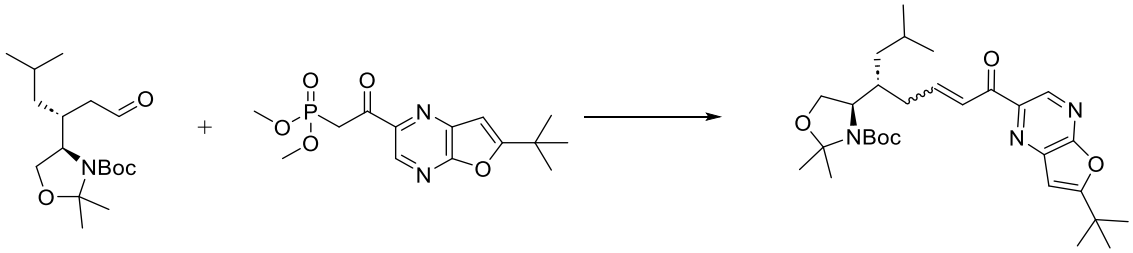


Bajo argón, el ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,5*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-isobutil-1,4-oxazepan-3-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (38.8 mg, 0.04897 mmol) se combinó con CDMT (14.6 mg, 0.08316 mmol) en DMF (4.9 ml) y se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (16.4 µl, 0.1492 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 2 x 25

ml con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 25 min) para dar (4*R*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-7,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (6.4 mg, 17 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.21 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.93 – 5.84 (m, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.71 – 4.60 (m, 1H), 4.58 – 4.48 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.92 – 3.84 (m, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 3.37 – 3.25 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.52 (s, 9H), 1.18 – 1.08 (m, 1H), 1.03 – 0.88 (m, 2H), 0.85 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.73 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 737.33594, se encontró 738.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.86 minutos. Método de LC A.

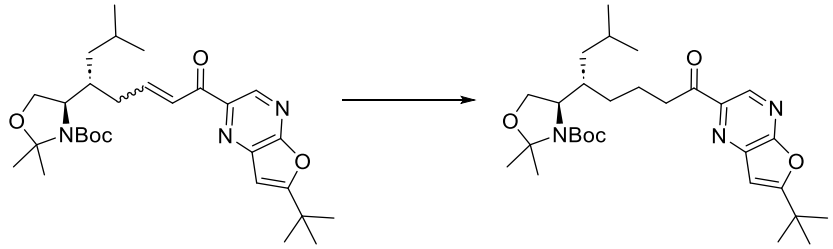
Ejemplo 45: Preparación del Compuesto 10

Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



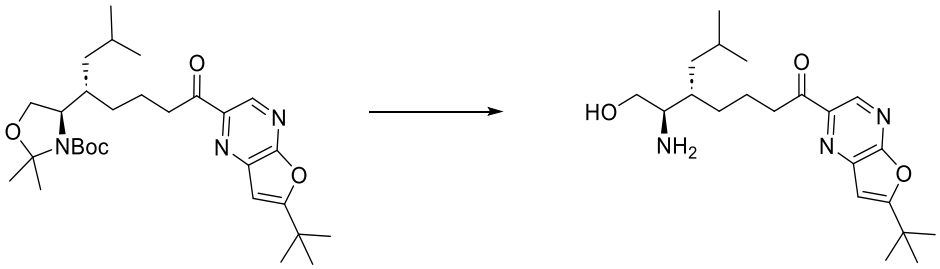
A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (390 mg, 1.1721 mmol) y 1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (378 mg, 1.1585 mmol) en isopropanol (10 ml) se añadió carbonato potásico (804 mg, 5.8174 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (30 ml) a la mezcla, que se extrajo con DCM (3 x 20 ml). La fase orgánica combinada se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % MeCN en agua y por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-20 % EtOAc en heptanos) para obtener (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 31 %) como un aceite amarillo pálido (mezcla de diastereómeros). ESI-MS m/z calc. 513.3203, se encontró 414.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC R.

Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



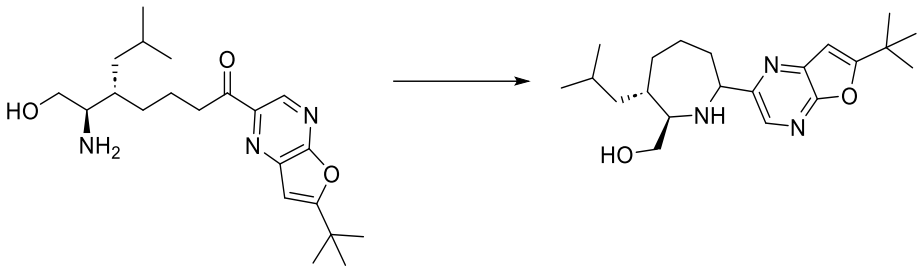
Se burbujeó nitrógeno a través de una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (201 mg, 0.3612 mmol) en metanol (40 ml) durante 10 minutos, tras lo cual se añadió paladio sobre carbono (38 mg, 10 % p/p, 0.0357 mmol). El burbujeo de nitrógeno continuó durante 10 minutos, seguido de burbujeo de hidrógeno. A continuación, la reacción se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 16 horas. Se evacuó el hidrógeno y se rellenó el matraz con nitrógeno. El catalizador se filtró sobre Celite lavando con EtOAc (250 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (142 mg, 71 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 515.3359, se encontró 416.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.54 minutos. Método de LC R.

Etapa 3: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-7-metil-octan-1-ona



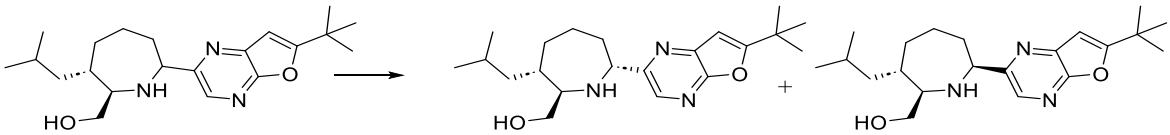
A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (220 mg, 0.3494 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) y agua (0.2 ml) a temperatura ambiente se añadió lentamente una solución de HCl (en 1,4-dioxano) (0.73 ml de 4 M, 2.92 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y la mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con agua (3 x 10 ml) y MeCN (10 ml) para obtener (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-7-metil-octan-1-ona (sal de clorhidrato) (143 mg, 99 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 375.2522, se encontró 376.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC S.

Etapa 4: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-7-metil-octan-1-ona (sal de clorhidrato) (143 mg, 0.3468 mmol) en DCM anhidro (7.5 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH(Oac)_3$ (245 mg, 1.156 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % MeCN en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían ambos diastereómeros se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con agua (3 x 10 ml) y MeCN (10 ml) para obtener [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (23 mg, 17 %) como un sólido amarillo pálido. Aislado como una mezcla de diastereómeros: ESI-MS m/z calc. 359.2573, se encontró 360.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.88 minutos. Método de LC J.

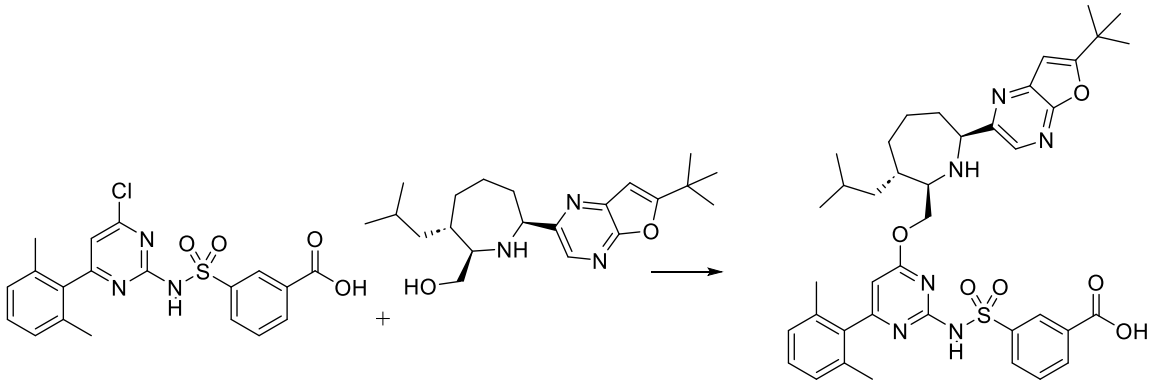
Etapa 5: [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol



Tres lotes de mezclas diastereoméricas [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (16 mg, 0.0422 mmol), [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (25 mg, 0.0503 mmol) y [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (23 mg, 0.0606 mmol) se disolvieron en MeCN (1 ml) y la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla diastereomérica se sometió a separación SFC quiral (Caudal: 75 ml/min, 20 % MeOH, columna: i-Amilosa 3, 250 x 21.2 mm, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 2,000 µl). El pico de elución más temprana por SFC (pico 1) dio tras evaporación a sequedad y liofilización [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (16.4 mg, 56 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.14 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 3.83 – 3.74 (m, 2H), 3.41 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.50 (td, *J* = 9.5, 4.0 Hz, 1H), 2.15 – 2.05 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.63 – 1.40 (m, 4H),

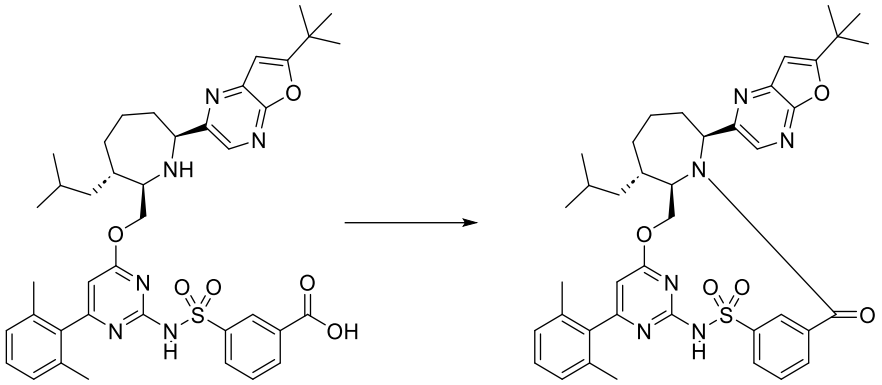
1.23 – 1.11 (m, 3H), 1.10 (s, 9H), 0.96 – 0.91 (m, 2H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 359.2573, se encontró 360.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.88 minutos. El pico de elución más tardía por SFC (pico 2) dio tras evaporación a sequedad y liofilización [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (22.5 mg, 72 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.06 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.82 – 3.71 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 9.8 Hz, 1H), 2.52 – 2.42 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.83 – 1.71 (m, 1H), 1.70 – 1.61 (m, 1H), 1.60 – 1.52 (m, 1H), 1.51 – 1.24 (m, 5H), 1.17 – 1.13 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 0.94 – 0.88 (m, 1H), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 359.2573, se encontró 360.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.88 minutos. Método de LC J.

Etapa 6: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (26 mg, 0.06222 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (18.4 mg, 0.05118 mmol) se combinaron en THF (250 µl). Se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (36 mg, 0.3746 mmol) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a 35 °C durante 2 horas. Después del enfriamiento a temperatura ambiente, se diluyó con HCl acuoso (1 M, 50 ml) y se extrajo con una mezcla 5:1 de DCM/iPrOH (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se redisolvió en DCM e iPrOH (aproximadamente 1 ml a 5:1) y se trituró con hexanos (4 ml). Los sólidos se recogieron para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44 mg, 91 %). ESI-MS *m/z* calc. 740.33563, se encontró 741.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. Método de LC A.

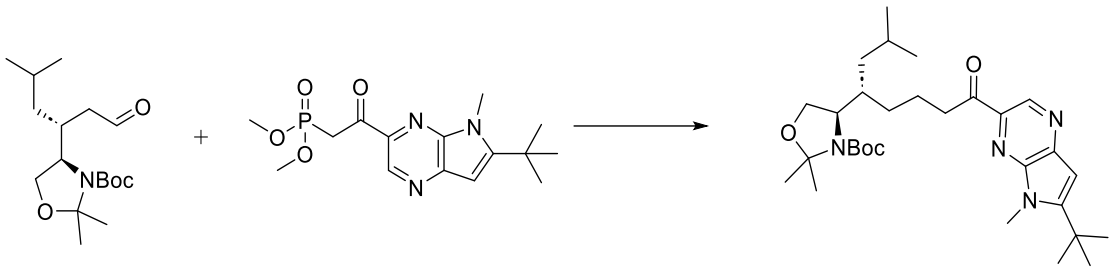
Etapa 7: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (44 mg, 0.05660 mmol) y CDMT (15 mg, 0.08544 mmol) se combinaron en DMF (0.5 ml). La mezcla se enfrió hasta 0 °C antes de la adición de NMM (19 µL, 0.1728 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 (10-99 % acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 15 minutos) proporcionó (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9] tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (9.5 mg, 23 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.40 – 4.31 (m, 1H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 1.99 (s, 6H), 1.89 – 1.64 (m, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.30 – 1.18 (m, 3H), 0.84 – 0.74 (m, 1H), 0.69 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.68 (d, *J* = 2.5 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 722.325, se encontró 723.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.48 minutos. Método de LC A.

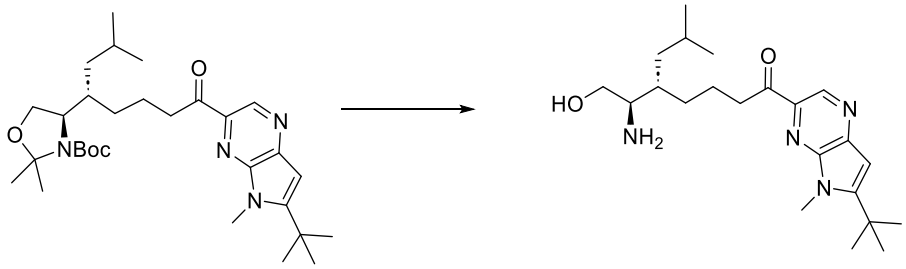
Ejemplo 46: Preparación del Compuesto 11

Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (573.1 mg, 1.689 mmol) en isopropanol (30.0 ml) se añadió carbonato potásico (1.25 g, 9.045 mmol) y la reacción se dejó agitando durante 5 min. A continuación se añadió esta solución a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1.531 mmol) en isopropanol (30 ml). Se añadió paladio sobre carbono (1.75 g de 10 % p/p, 1.644 mmol) a la mezcla de reacción y el contenido se colocó bajo atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo lleno con gas hidrógeno y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite, la torta se lavó con metanol y se concentró para dar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (809.5 mg, 100 %) como un sólido naranja. ESI-MS m/z calc. 528.36755, se encontró 529.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos. Método de LC A.

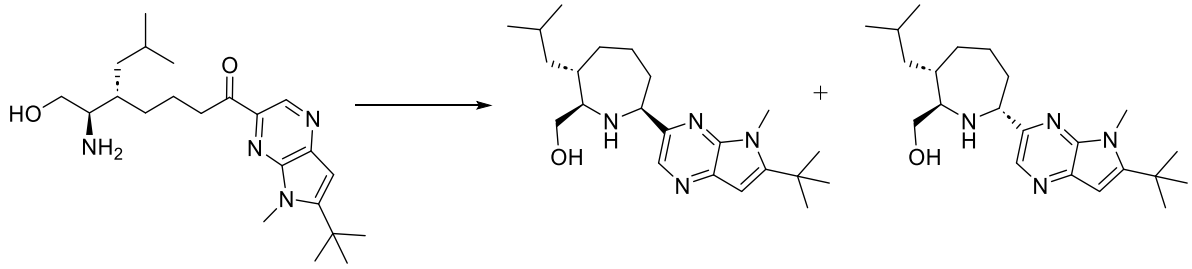
Etapa 2: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-metil-octan-1-ona



Se añadió gota a gota HCl (en dioxano) (14 ml de 4 M, 56.00 mmol) a una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (328 mg, 0.5707 mmol) en dioxano (12 ml) y agua (4.8 ml) y se dejó agitando a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de metanol en agua para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-metil-octan-1-ona (160

mg, 72 %) como un sólido amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, MeOH-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.83 (dd, *J* = 11.6, 4.0 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 11.5, 8.3 Hz, 1H), 3.38 (td, *J* = 6.8, 2.8 Hz, 2H), 3.35 – 3.32 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 3H), 1.75 – 1.63 (m, 1H), 1.57 (s, 9H), 1.55 – 1.40 (m, 2H), 1.30 – 1.22 (m, 2H), 0.98 – 0.91 (m, 6H), (3H, ausentes, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 388.2838, se encontró 389.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.43 minutos. Método de LC I.

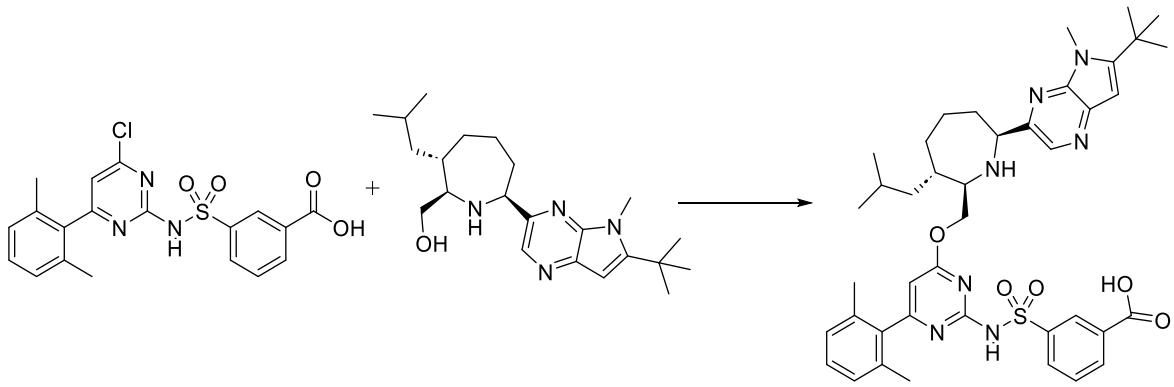
Etapa 3: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol



Se secó con llama un matraz y después se enfrió a temperatura ambiente con una corriente de nitrógeno y se cargó con (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-metil-octan-1-ona (160 mg, 0.4114 mmol) disuelta en DCM (13 ml) y se añadió una solución de triacetoxiborohidruro sódico (436 mg, 2.0572 mmol) en DCM (13 ml) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml) y esta mezcla se dejó agitar durante 30 min. La fase acuosa se separó y se extrajo con DCM (3x50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar una mezcla purificada de dos productos que después se separaron entre sí mediante cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 0 a 70 % de acetonitrilo en agua para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (53 mg, 35 %) como un sólido pegajoso de color amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.27 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.12 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 2.11 – 2.01 (m, 1H), 1.83 (dtd, *J* = 13.7, 10.4, 3.4 Hz, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 1H), 1.63 – 1.56 (m, 1H), 1.53 – 1.25 (m, 5H), 1.20 – 1.14 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 0.97 – 0.89 (m, 1H), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.77 (d, *J*

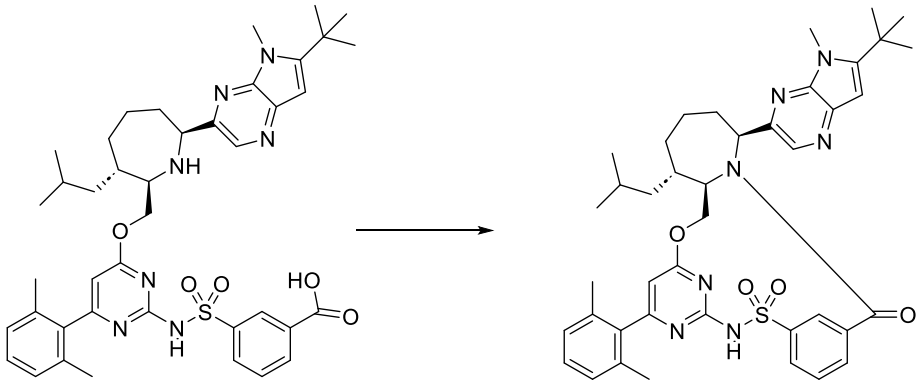
= 6.6 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 372.2889, se encontró 373.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.03 minutos y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (45 mg, 29 %) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.86 (dd, *J* = 11.2, 2.4 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.49 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.55 (td, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 2.21 – 2.10 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.61 – 1.44 (m, 3H), 1.28 – 1.06 (m, 12H), 1.04 – 0.88 (m, 3H), 0.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), (un protón lábil ausente). ESI-MS m/z calc. 372.2889, se encontró 373.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.44 minutos. Método de LC K.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (20.39 mg, 0.04880 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (20 mg, 0.05368 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (0.25 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (29.1 mg, 0.3028 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (24.0 mg, 65 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 753.36725, se encontró 754.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos. Método de LC A.

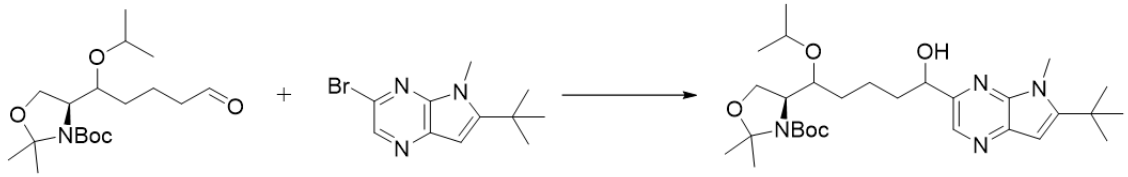
Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (24.0 mg, 0.03183 mmol) se azeotropó con tolueno tres veces en un vial y después se puso al vacío durante 30 minutos. Bajo argón, se añadió CDMT (9.2 mg, 0.0524 mmol) seguido de DMF (3.2 ml) y la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C. Se añadió *N*-metilmorfolina (10.5 µL, 0.0955 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 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 sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 25 min) para dar (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (3.7 mg, 15 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.94 – 5.86 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.89 – 1.77 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.27 – 1.15 (m, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 1H), 0.67 (dd, *J* = 6.3, 3.7 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 735.3567, se encontró 736.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 47: Preparación del compuesto 16

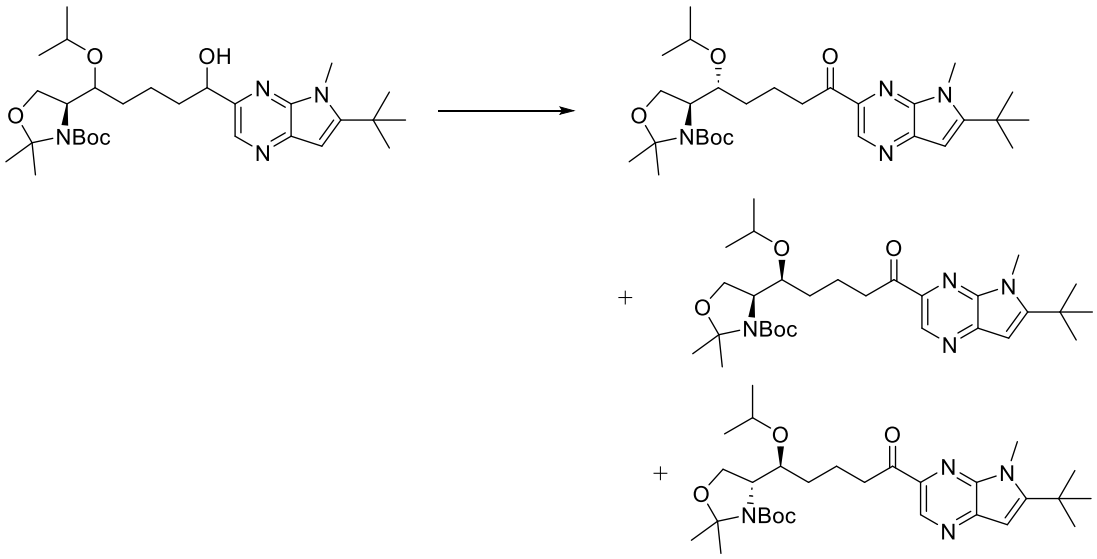
Etapa 1: (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

La reacción se realizó en 3 lotes pequeños, las cantidades indicadas son para el total de las 3 reacciones. A 8 ml de una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (1.91 g, 6.6598 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml) a -78 °C se añadieron 0.94 ml de *n*-butilitio (solución en hexanos) (2.82 ml de 2.5 M, 7.05 mmol) gota a gota. En cuanto terminó la adición de *n*-BuLi, se añadieron gota a gota 8 ml de una solución de (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.44 g, 6.6567 mmol) en tetrahidrofurano (24 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min y se añadió MeOH (5 ml). Los productos crudos combinados se concentraron al vacío y a continuación se purificaron mediante cromatografía en fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 80 % de MeCN en agua para obtener tras evaporación (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.29 g, 62 %) como un sólido amarillo esponjoso (mezcla de isómeros). ESI-MS m/z calc. 532.3625, se encontró 533.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos. Método de LC I.

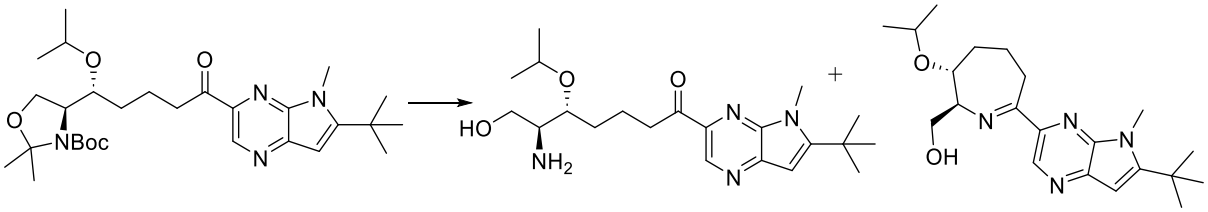
Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo, (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo, y (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.29 g, 4.144 mmol) en dicloroetano (50 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (8.32 g, 81.346 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1.5 h. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (2 x 50 ml). La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 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 los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. A la fase acuosa restante se añadió DCM (50 ml) y agua (200 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron bajo sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener un aceite semisólido oscuro. El aceite se purificó mediante SFC preparativa (columna Lux 5 µm, i-Amilosa 3, 250 x 30 mm, 65.8 mg/ml, 52.7 mg/inyección, caudal 150 ml/min, eluyente 50 % metanol, presión de salida 100 bar). El primer pico dio, tras la evaporación, (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (73.2 mg, 3 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (br. S., 1H), 6.59 (br. S., 1H), 4.28 – 4.03 (m, 4H), 4.03 – 3.88 (m, 2H), 3.87 – 3.61 (m, 2H), 3.42 – 3.15 (m, 2H), 2.15 – 1.92 (m, 1H), 1.83 – 1.34 (m, 27H), 1.28 – 1.04 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.27 minutos. El segundo pico proporcionó, tras la evaporación, (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (364 mg, 16 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.66 – 8.68 (m,

1H), 6.60 (br. S., 1H), 4.22 – 4.03 (m, 4H), 4.02 – 3.55 (m, 4H), 3.40 – 3.15 (m, 2H), 2.01 – 1.75 (m, 2H), 1.64 – 1.35 (m, 26H), 1.23 – 1.03 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.28 minutos. El tercer pico proporcionó, tras la evaporación, el isómero mayor (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.45 g, 65 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (br. S., 1H), 6.68 (br. S., 1H), 4.20 – 4.05 (m, 3H), 4.03 – 3.65 (m, 4H), 3.79 – 3.64 (m, 1H), 3.29 (br. S., 2H), 2.01 – 1.76 (m, 2H), 1.67 – 1.42 (m, 26H), 1.21 – 1.07 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos. Método de LC I.

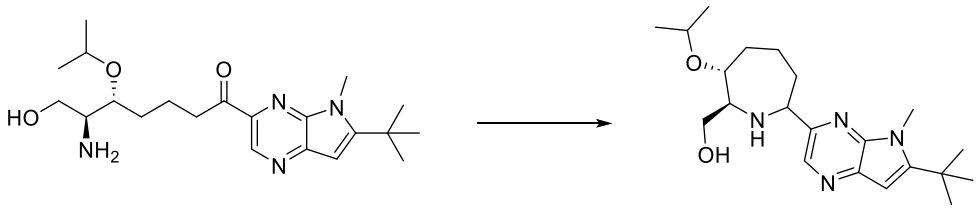
Etapa 3: [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol y (5*R*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.45 g, 2.7049 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (13.5 ml de 4 M, 54.000 mmol) a ta. Se añadió una gota de agua y la reacción se agitó durante 18 h. El solvente se eliminó bajo presión reducida y se añadieron agua (40 ml) y EtOAc (40 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 40 ml) y DCM (3 x 40 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua para obtener (5*R*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (892.2 mg, 80 %) como un sólido cristalino amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 – 9.05 (m, 1H), 8.32 – 8.04 (m, 2H), 7.11 – 7.04 (m, 1H), 4.31 – 4.22 (m, 2H), 4.05 – 3.82 (m, 3H), 3.81 – 3.70 (m, 1H), 3.66 – 3.57 (m, 1H), 3.42 – 3.28 (m, 2H), 2.01 – 1.82 (m, 2H), 1.79 – 1.67 (m, 4H), 1.65 – 1.55 (m, 9H), 1.32 – 1.11 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 390.2631, se encontró 391.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.38 minutos. Se obtuvo una segunda fracción para proporcionar, tras la evaporación, [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-

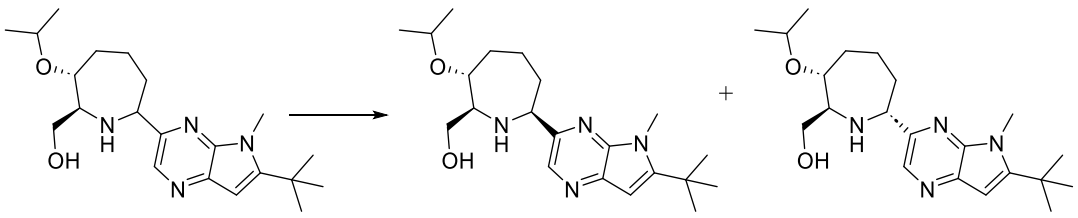
b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (215 mg, 21 %) como un aceite oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 – 9.10 (m, 1H), 6.71 – 6.59 (m, 1H), 4.41 – 4.30 (m, 4H), 4.25 – 4.14 (m, 1H), 3.93 – 3.84 (m, 1H), 3.83 – 3.69 (m, 2H), 3.38 – 3.15 (m, 1H), 2.36 – 2.20 (m, 1H), 2.11 – 1.99 (m, 3H), 1.66 – 1.48 (m, 11H), 1.25 – 1.16 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 372.2525, se encontró 373.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.38 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*R*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (892.2 mg, 2.1681 mmol) en diclorometano (35 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (1.08 g, 5.0958 mmol). La reacción se agitó a ta durante 0.5 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 50 % de MeCN en agua básica (tampón de bicarbonato de amonio/hidróxido de amonio pH = 10) para obtener, tras evaporación, [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (690 mg, 79 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.56 minutos. Método de LC K.

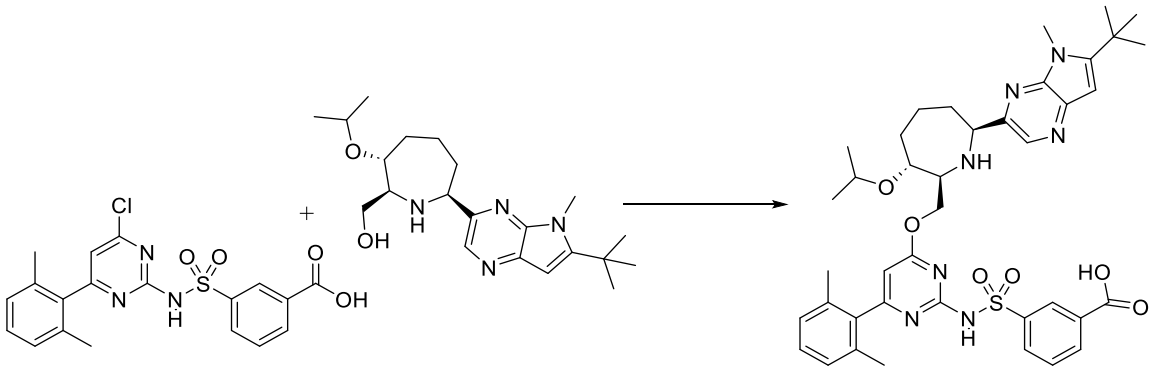
Etapa 5: [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol y [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol



Una solución de un primer lote de [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (690 mg, 1.7116 mmol) en acetonitrilo (50 ml) y una solución de un

segundo lote de [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (208 mg, 0.4421 mmol) en acetonitrilo (30 ml) se combinaron y concentraron bajo presión reducida. El producto se purificó por HPLC preparativa (flujo: 42.0 ml/min, tiempo de corrida: 19 min, condiciones de fase móvil: H_2O al 100 % inicial (NH_4CO_3H 10 mM) y MeCN al 0 % durante 3 min, alcanzar MeCN al 30 % durante 1 min, alcanzar MeCN al 50 % durante 11 min y finalmente alcanzar MeCN al 95 % durante 2 min con una retención de 2 minutos al 95 %). Se obtuvieron tres fracciones. La primera fracción proporcionó, tras evaporación y liofilización, [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (342.6 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.07 – 3.97 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.44 – 3.29 (m, 2H), 3.20 – 3.11 (m, 1H), 2.99 (td, *J* = 8.3, 4.4 Hz, 1H), 2.08 – 1.96 (m, 1H), 1.93 – 1.68 (m, 4H), 1.67 – 1.54 (m, 1H), 1.12 (s, 9H), 1.08 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H) (2H ausentes, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.55 minutos. La segunda fracción fue una mezcla de los dos isómeros. La tercera fracción proporcionó, tras evaporación y liofilización, [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (47.6 mg, 6 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.17 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.65 – 3.53 (m, 4H), 3.36 (sept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.14 (td, *J* = 9.0, 4.5 Hz, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.96 – 1.85 (m, 1H), 1.72 – 1.61 (m, 1H), 1.58 – 1.42 (m, 2H), 1.27 – 1.13 (m, 1H), 1.09 (s, 9H), 1.06 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H) (2 H ausentes, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.66 minutos. Método de LC W.

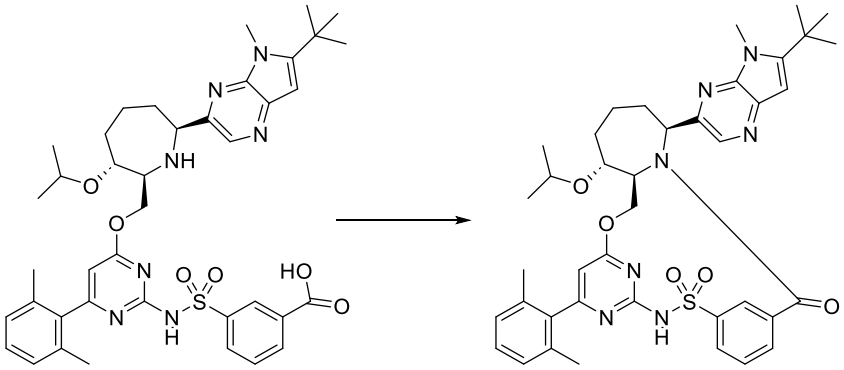
Etapa 6: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (111.5 mg, 0.2668 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-

il]metanol (100 mg, 0.2670 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1.5 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido sódico (155.5 mg, 1.618 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (161.6 mg, 80 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 755.3465, se encontró 756.7 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos. Método de LC A.

Etapa 7: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona

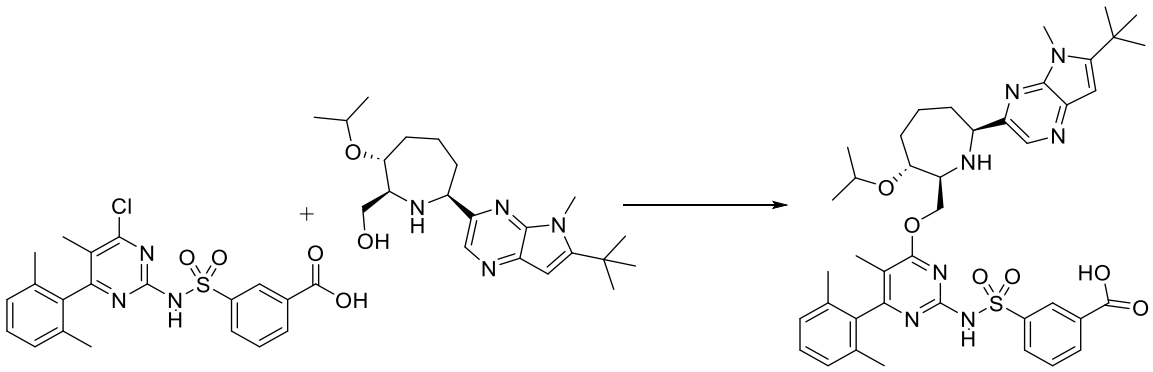


El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (101.8 mg, 0.1347 mmol), que se azeotropó dos veces con tolueno, se disolvió en NMP (6.2 ml) y se añadió TsCl (52.1 mg, 0.2733 mmol). La reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. Tras 1 hora, se añadió NMM (59.3 µl, 0.5394 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añadió NMM adicional (14.8 µl, 0.1346 mmol) y la reacción se agitó durante 1 hora. Se añadió NMM adicional (14.8 µl, 0.1346 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 25 min) para dar (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-

isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (18.1 mg, 18 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 – 7.84 (m, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.47 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.02 (dd, *J* = 12.8, 5.0 Hz, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.14 – 1.93 (m, 9H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.80 – 1.71 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 737.33594, se encontró 738.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC A.

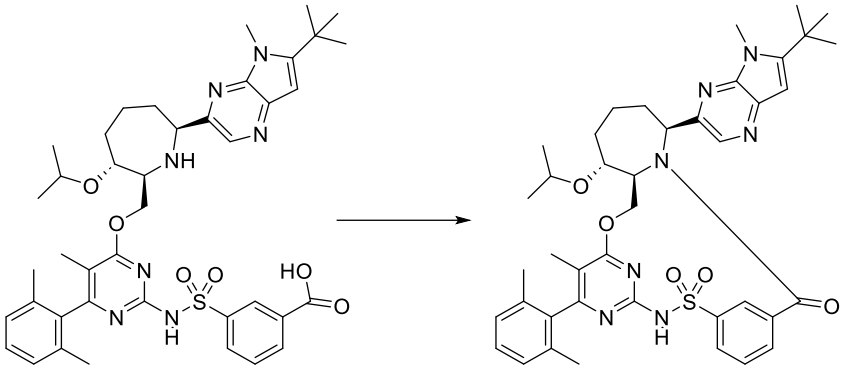
Ejemplo 48: Preparación del compuesto 17

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de reacción se añadió [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (55 mg, 0.1469 mmol) y ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (65 mg, 0.1505 mmol) en THF anhidro (2.2 ml). A continuación se añadió *terc*-butóxido sódico sólido (72 mg, 0.7492 mmol) y la reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se diluyó con EtOAc (2 ml) y HCl (1.0 ml de 1 M, 1.00 mmol). Las dos capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x1 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar un sólido amarillo claro crudo de ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (114 mg, 49 %) ESI-MS *m/z* calc. 769.3622, se encontró 770.547 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.428 minutos. Método de LC A.

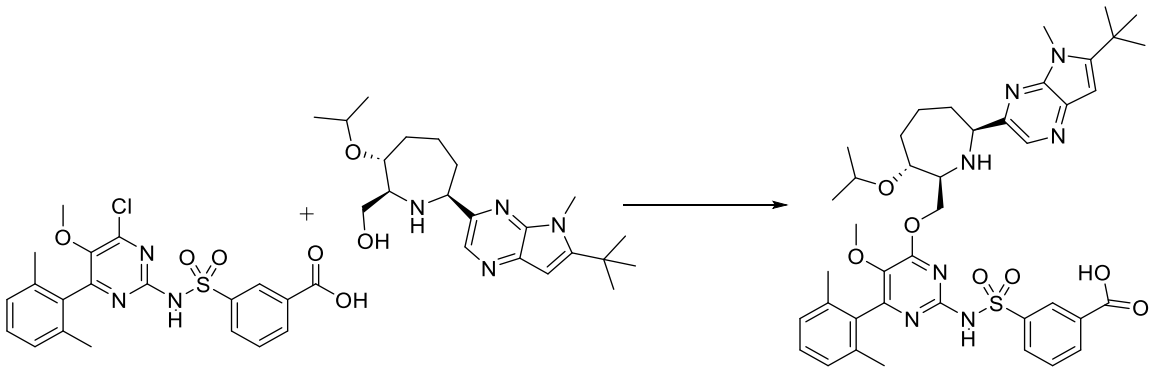
Etapa 2: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-13-metil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



A un vial de centelleo con barra agitadora se añadió ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metil-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (114 mg, 0.0721 mmol) y p-TsCl (34.3 mg, 0.1799 mmol) disuelto en NMP (2.0 ml). A continuación se añadió NMM (35 µl, 0.3183 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas. Se añadió otra alícuota de NMM (7.1 µl, 0.06458 mmol) y la reacción se agitó durante otras 14 horas. La mezcla se filtró y se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN 20-99 %-agua con modificador de HCl 5 mM, 15 minutos de corrida) para dar un sólido amarillo claro de (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-13-metil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (14.0 mg, 28 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 5.87 – 5.75 (m, 1H), 4.82 (d, *J* = 4.5 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.30 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.20 – 2.11 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.25 (s, 3H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 751.35156, se encontró 752.565 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.977 minutos. Método de LC A.

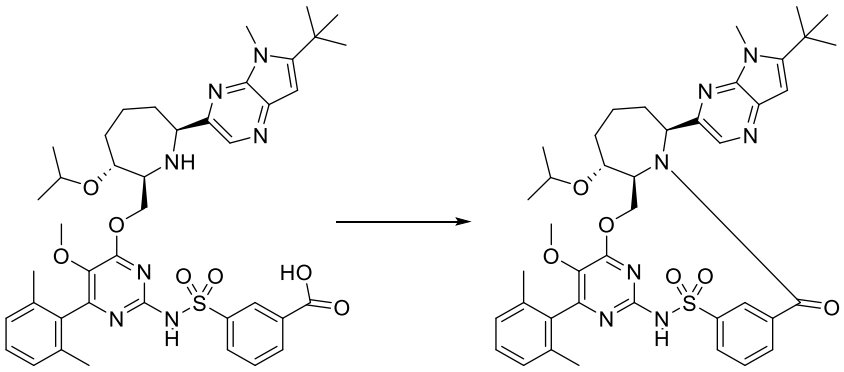
Ejemplo 49: Preparación del Compuesto 18

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (59.2 mg, 0.1322 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (51.0 mg, 0.1362 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1.4 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido sódico (76.5 mg, 0.796 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y 1 M HCl. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (87.1 mg, 80 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 785.35706, se encontró 786.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-13-metoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona

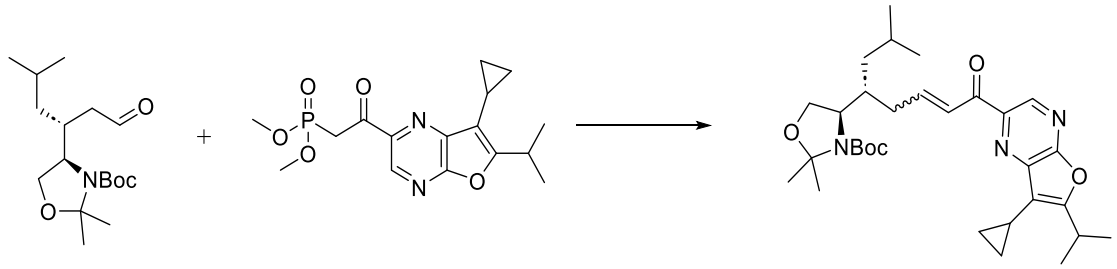


El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-metoxi-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (87.1 mg, 0.1108 mmol) se disolvió en NMP (5.3 ml) y se añadió TsCl (43.6 mg, 0.2287

mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió NMM (49.0 µL, 0.4457 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Después de 3 horas, se añadió NMM adicional (12.2 µl, 0.1110 mmol). Después de agitar una hora adicional, se añadió más NMM (12.2 µl, 0.111 mmol) y la reacción se agitó durante toda la noche. La reacción se inyectó directamente en un HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-13-metoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (11.1 mg, 12 %) como un sólido de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.85 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.99 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 11.2, 5.3 Hz, 1H), 4.97 – 4.87 (m, 1H), 4.85 – 4.76 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.62 – 3.56 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.32 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.05 – 1.98 (m, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.51 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.91 – 0.82 (m, 2H), 0.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 767.3465, se encontró 768.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 50: Preparación de Compuestos 20 y 21

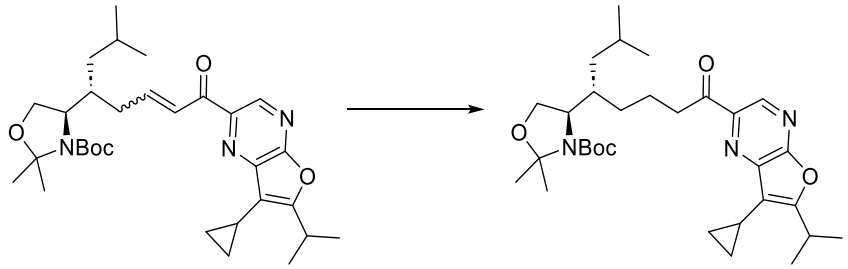
Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (202 mg, 0.4833 mmol) y 1-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (170 mg, 0.4825 mmol) en isopropanol (17 ml) se añadió carbonato potásico (333 mg, 2.409 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche.El material crudo se filtró sobre celite, se lavó con metanol (20 ml) y se transportó como solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de isómeros *E* y *Z* en

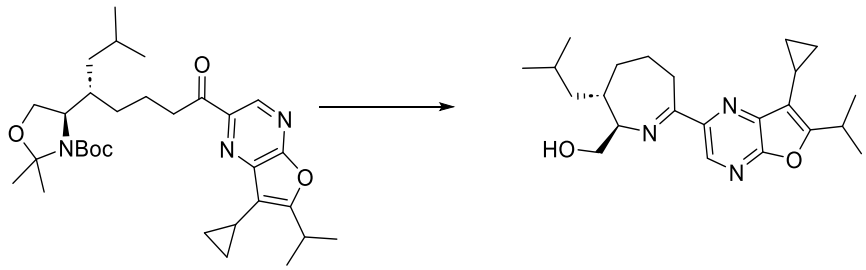
solución, rendimiento que se supone cuantitativo) ESI-MS *m/z* calc. 539.33594, se encontró 540.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos. Método de LC C.

Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución enjuagada con nitrógeno de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo de la etapa anterior en isopropanol (17 ml) y metanol (20 ml) se agitó a temperatura ambiente, después se añadió paladio sobre carbono (103 mg de 10 % p/p, 0.09679 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 5 horas. La mezcla se filtró sobre un tapón de celite, se lavó con metanol y se concentró. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (40 g de sílice) utilizando un eluyente gradiente de 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 20 minutos (el producto eluye a 32 % de EtOAc). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secaron al vacío para obtener como un aceite amarillo pálido (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (54 mg, 21 %) ESI-MS *m/z* calc. 541.35156, se encontró 542.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.42 minutos. Método de LC C.

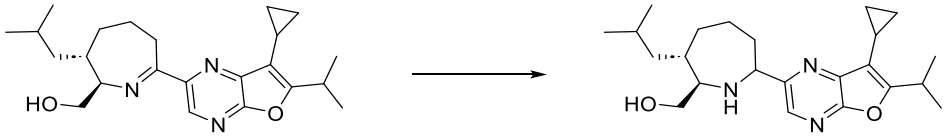
Etapa 3: [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (54 mg, 0.09968 mmol)

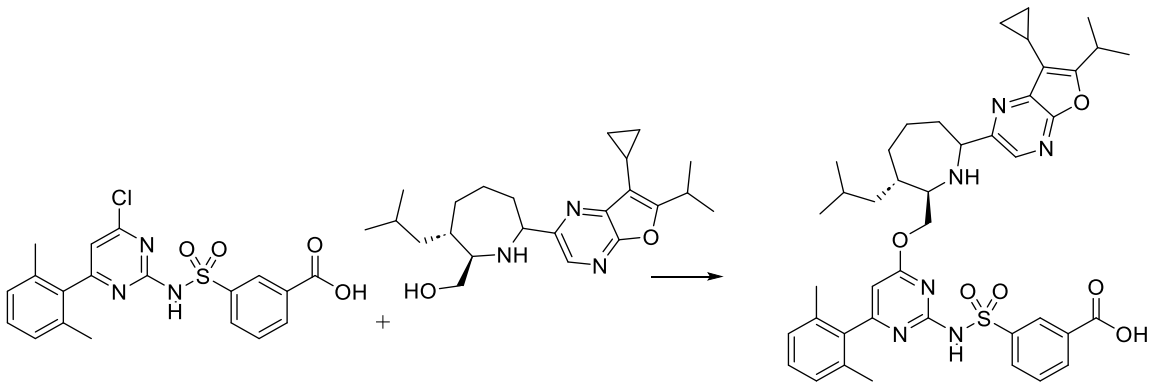
en una mezcla de dioxano (1.5 ml) y agua (750 µl) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno (4M en dioxano) (2.5 ml de 4 M, 10.0 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró hasta sequedad. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (5 x 25 ml), luego se secó al alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (38 mg, 99 %) como un aceite naranja. ESI-MS *m/z* calc. 383.25726, se encontró 384.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos. El producto se llevó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

Etapa 4: [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol



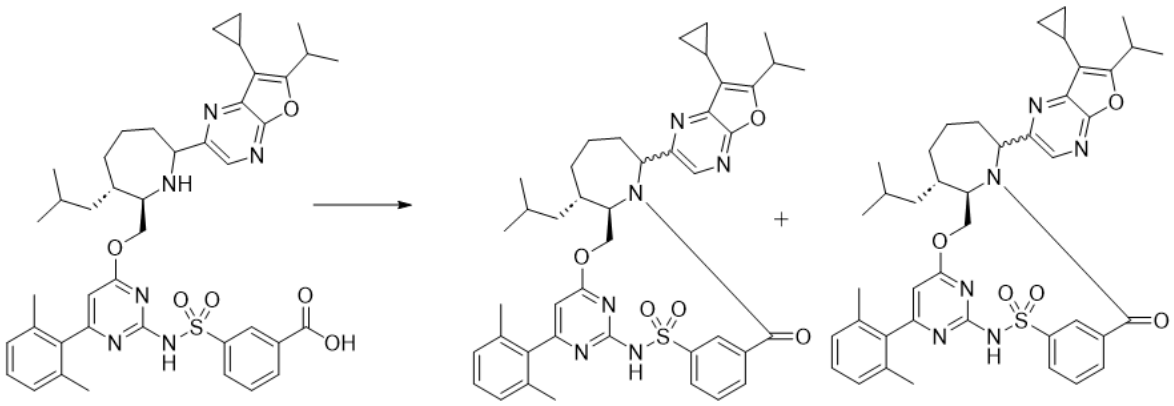
A una solución de [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (38 mg, 0.09908 mmol) en diclorometano anhidro (2 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetiloxiborohidruro de sodio (117 mg, 0.5520 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó después por cromatografía de sílice (12 g de sílice) mediante el uso de un eluyente de gradiente de diclorometano al 100 % a metanol al 20 % en DCM durante 20 minutos (producto eluido a MeOH al 12 %). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío para proporcionar como un sólido amarillo pálido [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (29 mg, 76 %), ESI-MS *m/z* calc. 385.27292, se encontró 386.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (31 mg, 0.07419 mmol) y [(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (28 mg, 0.07262 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (500 µl) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (45 mg, 0.4682 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 60 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 30 minutos y después a 50 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. A continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (12 g de sílice) utilizando un eluyente gradiente de 100 % de hexanos a 100 % de acetato de etilo durante 20 minutos, seguido de un gradiente de 100 % de diclorometano a 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío para dar una mezcla de diastereómeros como un sólido blanco de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (56 mg, 94 %). ESI-MS *m/z* calc. 766.35126, se encontró 767.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (8*S*,9*R*)-4-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (Compuesto 20), y (8*S*,9*R*)-4-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2 (Compuesto 21)

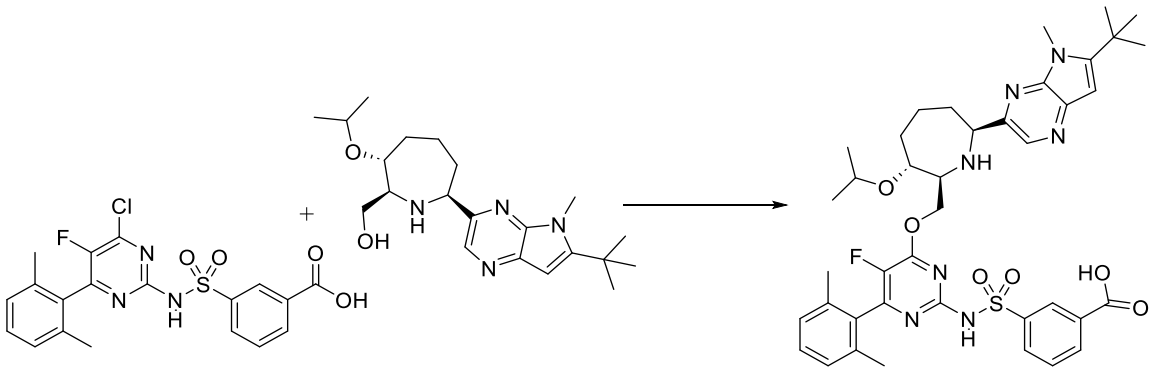


Bajo argón, el ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (56 mg, 0.07302 mmol), que se azeotropó dos veces con tolueno, se disolvió en NMP (6 ml) y se añadió TsCl (28 mg, 0.1469 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió NMM (35 µL, 0.3183 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La reacción aún tenía material inicial restante, por lo que se añadieron TsCl adicional (21 mg, 0.1102 mmol) y NMM (35 µl, 0.3183 mmol) y la reacción se agitó durante 2 horas más. La mezcla cruda se purificó directamente por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) seguido de cromatografía preparativa de fase inversa (acetonitrilo 30-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar el primer pico de elución 1, diastereómero 1, como un sólido blanco (8*S*,9*R*)-4-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (2.5 mg, 9 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (dt, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.79 (dd, *J* = 11.8, 4.2 Hz, 1H), 4.71 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 3.88 – 3.77 (m, 1H), 3.47 – 3.36 (m, 1H), 3.08 – 2.93 (m, 1H), 2.46 – 2.38 (m, 1H), 2.30 – 2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.89 – 1.79 (m, 2H), 1.40 (dd, *J* = 10.2, 6.9 Hz, 6H), 1.37 – 1.32 (m, 3H), 1.29 (s, 1H), 1.18 – 1.11 (m, 1H), 1.08 – 0.99 (m, 1H), 0.86 – 0.70 (m, 5H), 0.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 748.3407, se encontró 749.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos; y el segundo pico de elución 2, diastereómero 2, como un sólido blanco (8*S*,9*R*)-4-(7-ciclopropil-6-isopropil-furo[2,3-b]pirazin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-

ona (7.5 mg, 27 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.64 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.33 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 11.8, 5.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.42 (m, 1H), 3.51 – 3.36 (m, 1H), 2.34 – 2.21 (m, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.95 – 1.86 (m, 3H), 1.78 (t, *J* = 12.5 Hz, 1H), 1.71 – 1.65 (m, 1H), 1.40 (dd, *J* = 6.9, 3.9 Hz, 6H), 1.34 – 1.27 (m, 2H), 1.23 – 1.13 (m, 3H), 1.09 – 1.02 (m, 1H), 0.87 – 0.77 (m, 1H), 0.69 – 0.61 (m, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 748.3407, se encontró 749.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos. Método de LC C.

Ejemplo 51: Preparación del Compuesto 27

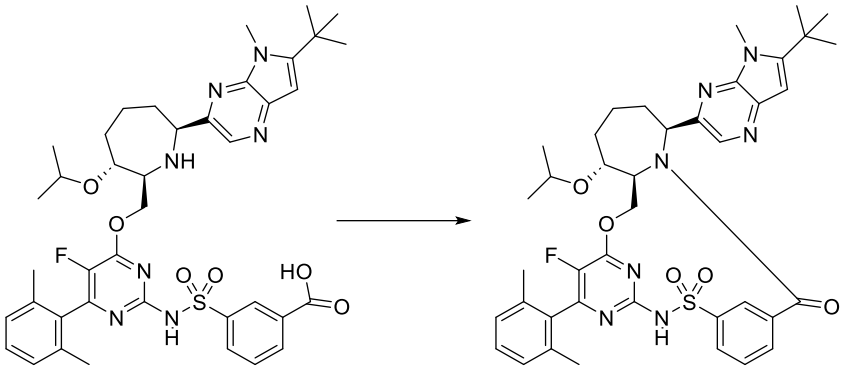
Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (89 mg, 0.2042 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (69 mg, 0.1842 mmol) en THF (950 µl) se agitó durante 5 minutos en un vial con tapón de rosca purgado con nitrógeno. Se añadió *terc*-butóxido sódico (120 mg, 1.249 mmol) y la reacción se agitó a ta durante 90 minutos. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 25 ml de HCl 1 M y 30 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 20 ml adicionales de acetato de etilo. A continuación, se diluyó el acuoso con un volumen igual de salmuera y se extrajo con 2 x 40 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El material crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (40 g de sílice) utilizando un gradiente de 100 % de diclorometano a 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secaron a alto vacío para dar un sólido amarillo claro ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-

pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (134.6 mg, 90 %). ESI-MS *m/z* calc. 773.3371, se encontró 774.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.69 minutos. Método de LC A.

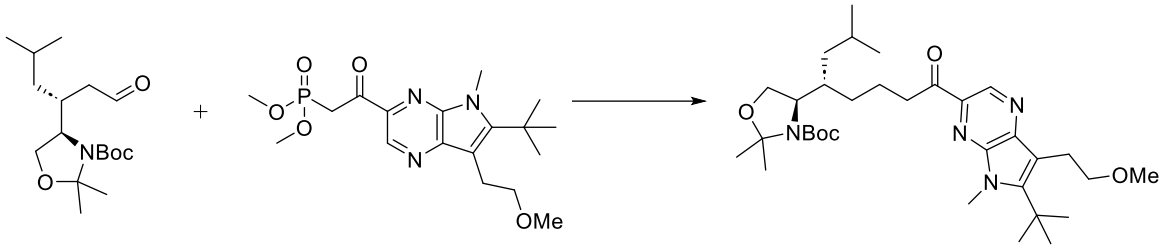
Etapa 2: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-13-fluoro-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)-5-fluoro-pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (134.6 mg, 0.1739 mmol) se azeotropó dos veces con tolueno bajo argón, y después se disolvió en NMP (5.5 ml). Se añadió TsCl (86 mg, 0.4511 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió NMM (104 µL, 0.9459 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con HCl (500 µl de 4 M, 2,000 mmol) seguido de EtOAc, luego la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanquecino (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-13-fluoro-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (42.0 mg, 32 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.25 (m, 1H), 7.17 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 6.05 (dd, *J* = 12.9, 4.9 Hz, 1H), 5.78 (dd, *J* = 11.7, 5.5 Hz, 1H), 4.95 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.79 – 4.69 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.68 – 3.62 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 2.45 – 2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 2H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.79 (m, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H) más 1H no se observó intercambiable. ESI-MS *m/z* calc. 755.32654, se encontró 756.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC A.

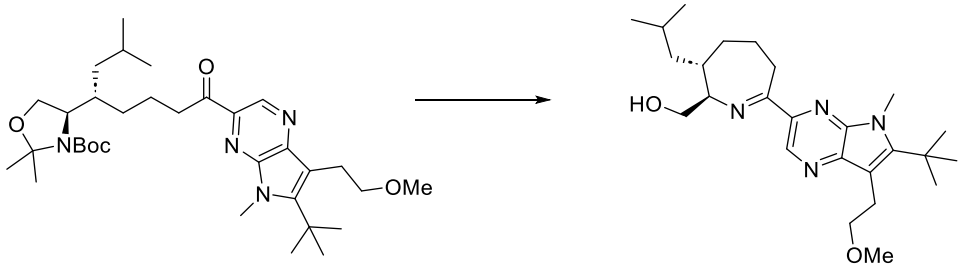
Ejemplo 52: Preparación del Compuesto 31

Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-2-dimetoxifosforil-etanona (358.4 mg, 0.9018 mmol) en isopropanol (15.0 ml) se añadió carbonato potásico (596.7 mg, 4.317 mmol) y se dejó agitando durante 5 min. A continuación se añadió esta solución a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-3-metil-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (302.2 mg, 0.7713 mmol) en isopropanol (15 ml). Se añadió paladio sobre carbono (878.4 mg of 10 % p/p, 0.8254 mmol) a la mezcla de reacción y el contenido se colocó bajo atmósfera de hidrógeno mediante el uso de un globo lleno con gas hidrógeno y se dejó agitar durante toda la noche. La mezcla de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite, la torta se lavó con metanol y se concentró para dar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (452.6 mg, 100 %) como un sólido naranja. ESI-MS *m/z* calc. 586.4094, se encontró 587.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.28 minutos. Método de LC C.

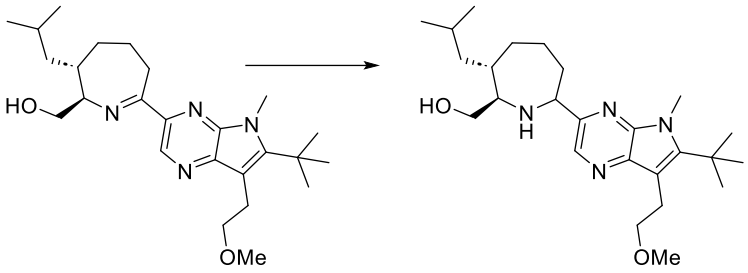
Etapa 2: [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isobutil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (452.6 mg, 0.7713 mmol) en una mezcla de dioxano (81 ml) y agua (41.0 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno (19.3 ml de 4 M, 77.20 mmol) gota a gota. Tras agitar durante 2 horas, la reacción no se completó y se añadió cloruro de hidrógeno adicional (19.3 ml de 4 M, 77.20 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche, y después se concentró hasta sequedad.

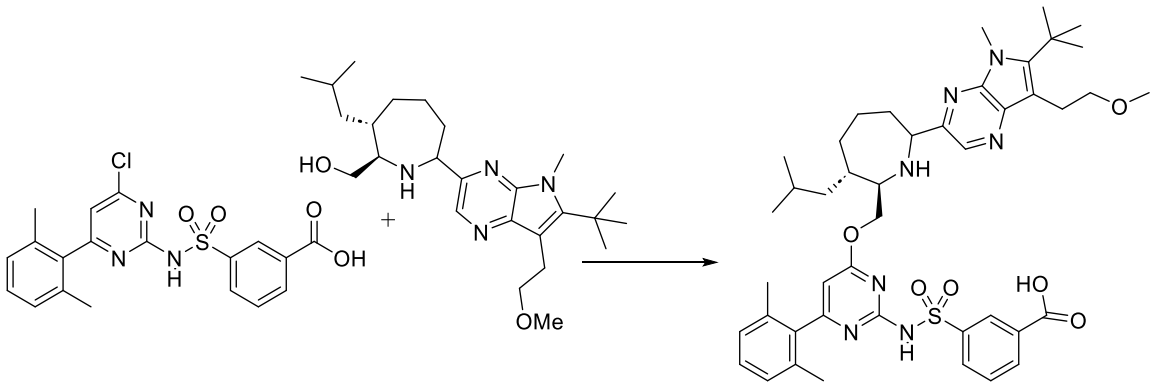
El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (5 x 25 ml) y se secó al alto vacío para obtener [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (330.9 mg, 100 %) como un aceite naranja. ESI-MS *m/z* calc. 428.31512, se encontró 429.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.69 minutos. Método de LC C.

Etapa 3: [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metanol



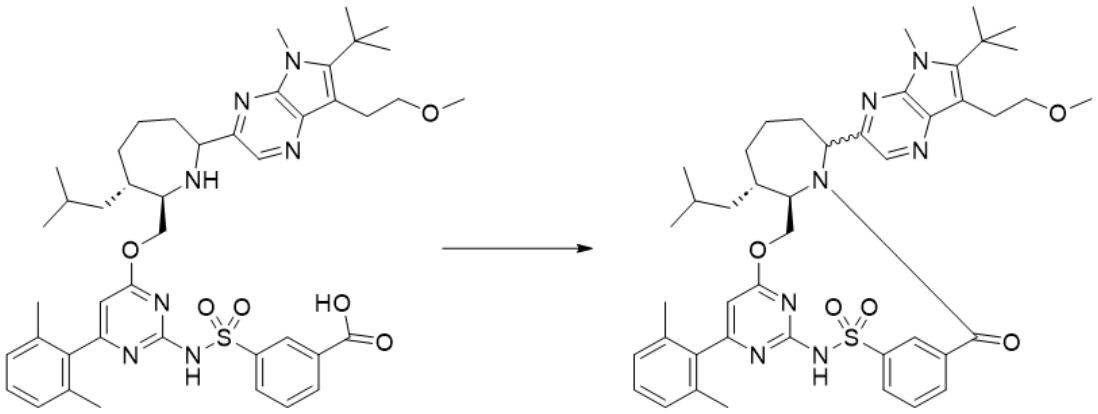
A una solución de [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (330.9 mg, 0.7720 mmol) en diclorometano anhidro (17 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetoxiborohidruro sódico (820.4 mg, 3.871 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1.5 horas y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 30 min) para dar [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (50.2 mg, 15 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 430.33078, se encontró 431.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.35 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (48.72 mg, 0.1166 mmol) y [(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (50.2 mg, 0.1166 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1.2 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (68.8 mg, 0.7159 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, luego se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (72.9 mg, 74 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 811.4091, se encontró 812.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: (8*S*,9*R*)-4-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2, compuesto 31



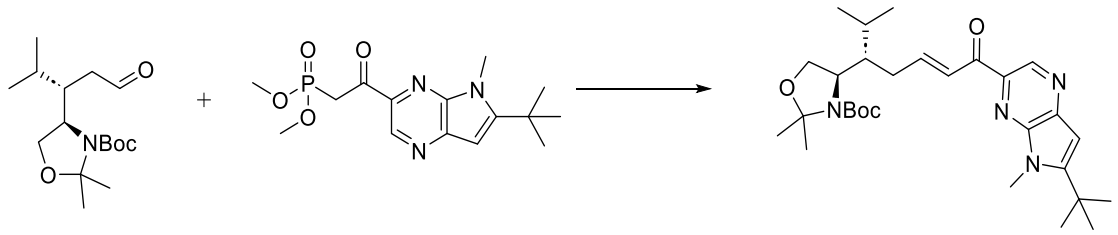
Diastereómero 2

El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (72.9 mg, 0.08977 mmol) se disolvió en NMP (4.4 ml) y se añadió TsCl (35.5 mg, 0.1862 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió NMM (39.5 µL, 0.3593 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con HCL 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las

capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (8*S*,9*R*)-4-[6-*terc*-butil-7-(2-metoxietil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2 (3.8 mg, 10 %). El diastereómero 1, más polar y menor, no se aisló. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.73 (dt, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.20 (s, 1H), 5.89 – 5.77 (m, 2H), 4.84 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.38 – 4.31 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 – 3.44 (m, 2H), 3.33 – 3.26 (m, 4H), 2.29 – 2.20 (m, 1H), 2.14 – 2.04 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.53 (s, 9H), 1.18 (s, 6H), 1.17 – 1.10 (m, 3H), 0.59 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 793.39856, se encontró 794.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.27 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 53: Preparación del Compuesto 35

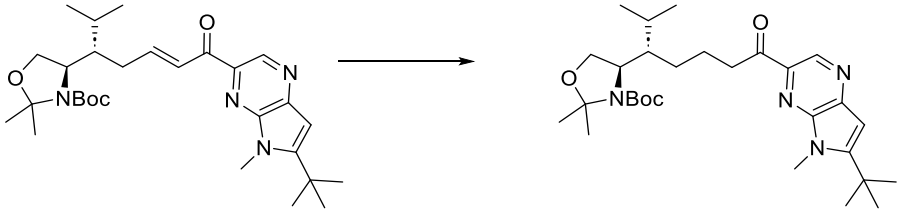
Etapa 1: (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución agitada de 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (524 mg, 1.5427 mmol) en isopropanol (65 ml) durante 15 minutos, momento en el que se añadió carbonato potásico molido (1.05 g, 7.5974 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-2-metil-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (537 mg, 1.5425 mmol) en isopropanol (65 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 178 horas, momento en el que se añadió carbonato potásico adicional (1.05 g, 7.5974 mmol). La reacción se agitó durante una noche a temperatura ambiente, después se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo (3 x 25 ml) y se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en acetato de etilo (50 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 x 50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó dos veces por cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: acetonitrilo al 5 a 100 % en agua, 15 CV) Las fracciones deseadas se concentraron

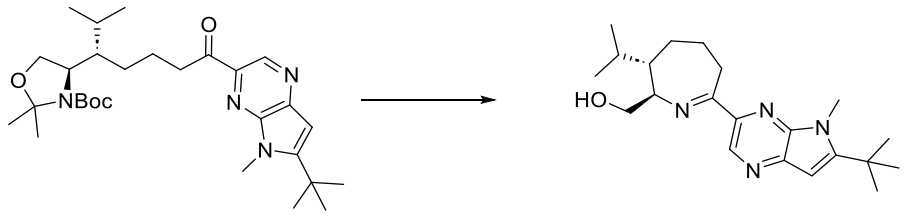
bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 36 %) como un aceite de color amarillo brillante. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.21 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 7.34 – 7.23 (solapado con $CDCl_3$, m, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96 – 3.67 (m, 3H), 2.58 – 2.41 (m, 2H), 1.64 – 1.35 (solapado con agua, m, 26H), 1.02 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.96 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 512.3363, se encontró 513.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.86 minutos. Método de LC U.

Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



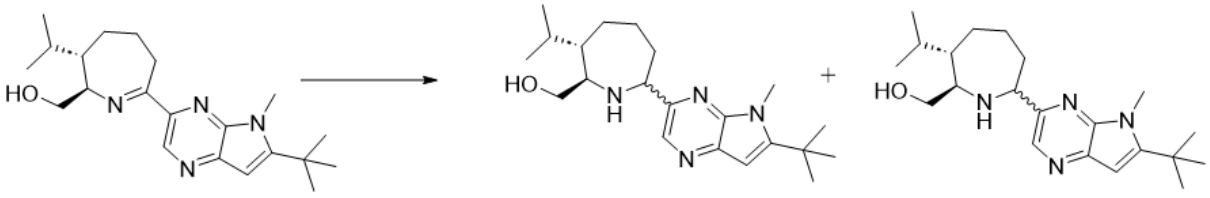
Se burbujeó nitrógeno a través de una solución agitada de (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.5559 mmol) en metanol anhidro (10 ml) durante 10 minutos, momento en el que se añadió paladio sobre carbono (60 mg, 10 % p/p, 0.0564 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 15 minutos. Después, la reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 10 minutos y la mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con acetato de etilo (5 x 10 ml) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar un gel amarillo pálido. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua; 15 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, después se secaron a alto vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (127 mg, 42 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.21 – 3.63 (m, 7H), 3.37 – 3.18 (m, 2H), 1.93 – 1.73 (m, 4H), 1.66 – 1.39 (solapado con agua, m, 25H), 0.98 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 514.3519, se encontró 515.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC Q.

Etapa 3: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropil-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (127 mg, 0.2344 mmol) en éter dietílico (2.5 ml) se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (3 ml de 2 M, 6.0000 mmol) y agua (0.650 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche y luego se neutralizó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml) y después se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (5 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida, secándose a continuación a alto vacío. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de metanol en agua; 12CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el agua restante se coevaporó con metanol (6 x 5 ml). El secado posterior al alto vacío proporcionó [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (43 mg, 49 %) como una película de color amarillo claro. ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.41 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 2

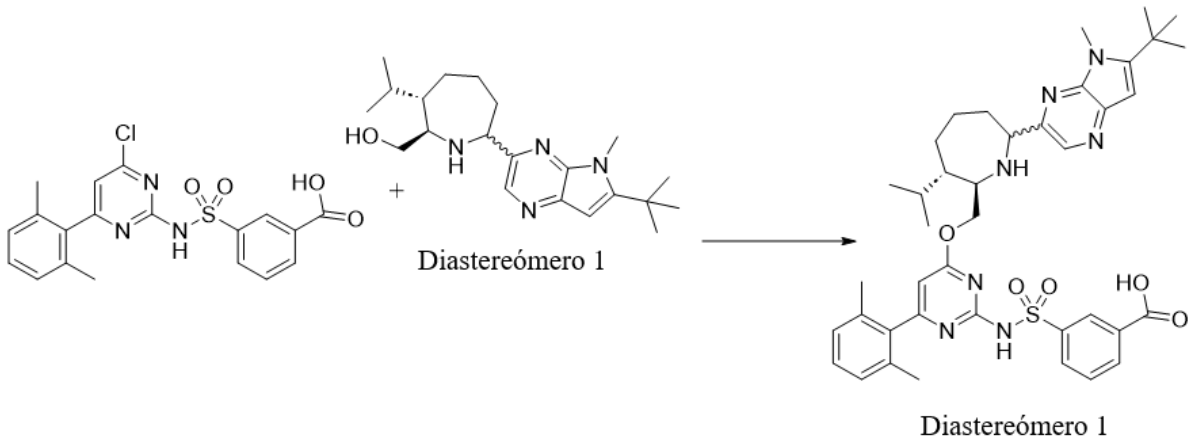


Diastereómero 1 Diastereómero 2

A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (41 mg, 0.1093 mmol) en DCM anhidro (5 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (125 mg, 0.5898 mmol). La reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato

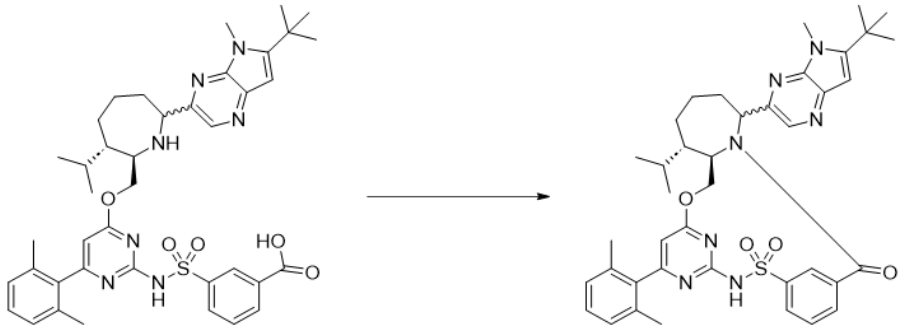
sódico (10 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 30 minutos. Luego las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (5 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa sobre C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato amónico 10 mM pH = 10; 25 CV). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y el agua restante se coevaporó con acetonitrilo (5 x 5 ml) y luego se liofilizó para proporcionar un polvo esponjoso blanco. La mezcla diastereomérica 1:1 se sometió a separación SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: una columna de celulosa 4 (250 x 30 mm), columna 5 μM a 40 °C, eluyente: metanol al 40 % y CO_2 al 60 % (dietilamina al 0.1 %), velocidad de flujo: 150 ml/min, concentración: 4.6 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 100 μl, presión: 100 bares, longitud de onda: 210 nm. La evaporación del solvente, seguida del secado por liofilización de las dos fracciones proporcionó los dos diastereómeros de la siguiente manera: diastereómero 1, Pico 1 de SFC: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol (8.9 mg, 21 %) como un polvo esponjoso de color marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.53 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 1H), 3.85 – 3.76 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.34 – 3.20 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 1.99 – 1.82 (m, 2H), 1.67 – 1.51 (m, 4H), 1.38 – 1.27 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 0.77 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 0.69 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 358.2733, se encontró 359.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.84 minutos; y diastereómero 2, Pico 2 de SFC: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol (5.9 mg, 14 %) como un polvo esponjoso blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6) δ 8.59 (br. S, 1H), 6.58 (s, 1H), 3.98 – 3.79 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.53 – 3.45 (m, 1H), 3.06 – 2.89 (m, 1H), 2.15 – 2.01 (m, 1H), 1.87 – 1.75 (m, 1H), 1.58 – 1.21 (m, 8H), 1.09 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.70 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 358.2733, se encontró 359.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.92 minutos. Método de LC V.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol (diastereómero 1, 6.7 mg, 0.01869 mmol) se combinó con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (7.9 mg, 0.01891 mmol) en THF (0.2 ml) en un vial con tapón de rosca purgado con nitrógeno y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (12 mg, 0.1249 mmol) y la reacción se colocó en un bloque de calentamiento de aluminio a 35 °C durante 3 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 15 ml de HCl 1 M y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 10 ml adicionales de acetato de etilo. A continuación, se diluyó el acuoso con un volumen igual de salmuera y se extrajo con 2 x 10 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (diastereómero 1, 14.5 mg, 99 %). ESI-MS *m/z* calc. 739.35156, se encontró 740.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.63 minutos; método de LC B.

Etapa 6: (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1, compuesto 35

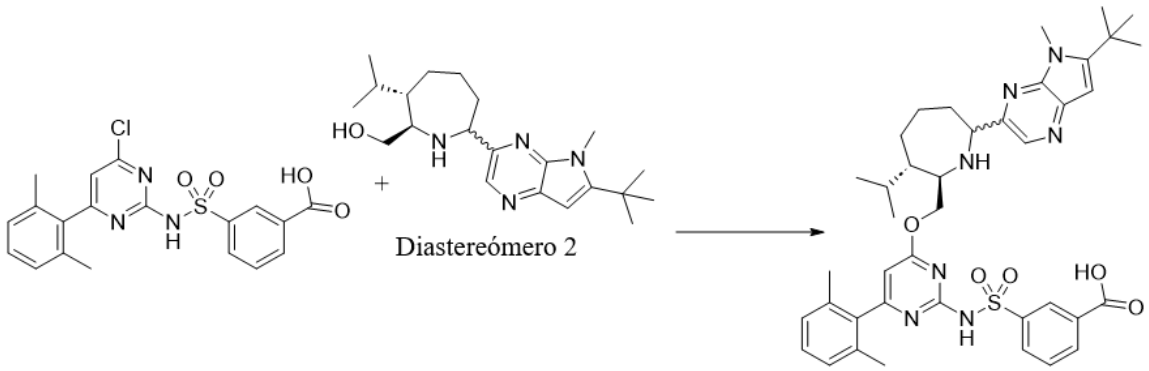


Diastereómero 1 Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (diastereómero 1, 14.5 mg, 0.01868 mmol) se combinó con cloruro de tosilo (aproximadamente 10.68 mg, 0.05604 mmol) en NMP anhidro (2 ml) en un vial purgado con nitrógeno. Se añadió *N*-metilmorfolina (aproximadamente 11.34 mg, 12.33 µL, 0.1121 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se dividió después entre HCl 1 M y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo 3x con acetato de etilo. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material crudo resultante se purificó por HPLC preparativa (10-99 % I en agua, modificador de HCl, 20 minutos de corrida) para dar (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Diastereómero 1, 5.0 mg, 37 %). ESI-MS *m/z* calc. 721.341, se encontró 722.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos; método de LC A. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.06 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.06 – 5.99 (m, 1H), 5.78 (dd, *J* = 11.4, 4.9 Hz, 1H), 4.73 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.44 – 4.38 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 2.36 – 2.23 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 2.00 – 1.93 (m, 1H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 1.79 – 1.75 (m, 1H), 1.71 – 1.67 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.17 – 1.12 (m, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.44 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H).

Ejemplo 54: Preparación del Compuesto 36

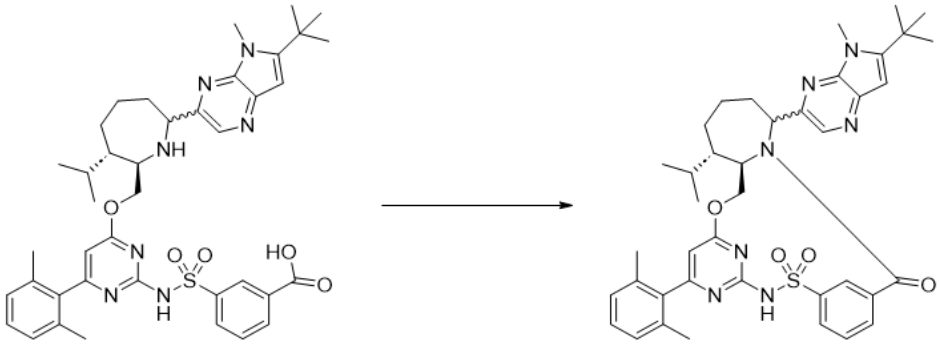
Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Diastereómero 2

[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metanol (diastereómero 2, 4.5 mg, 0.01255 mmol) se combinó con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (5.3 mg, 0.01268 mmol) en THF (0.2 ml) en un vial con tapón de rosca purgado con nitrógeno y se agitó durante 5 minutos a temperatura ambiente. Se añadió *terc*-butóxido de sodio (9 mg, 0.09365 mmol) y la reacción se colocó en un bloque de calentamiento de aluminio a 35 °C durante 7 horas. Después, la mezcla de reacción se repartió entre 15 ml de HCl 1 M y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 10 ml adicionales de acetato de etilo. A continuación, se diluyó el acuoso con un volumen igual de salmuera y se extrajo con 2 x 10 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (diastereómero 2, 9.5 mg, 97 %). ESI-MS *m/z* calc. 739.35156, se encontró 740.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.62 minutos; método de LC B.

Etapa 2: (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2, compuesto 36

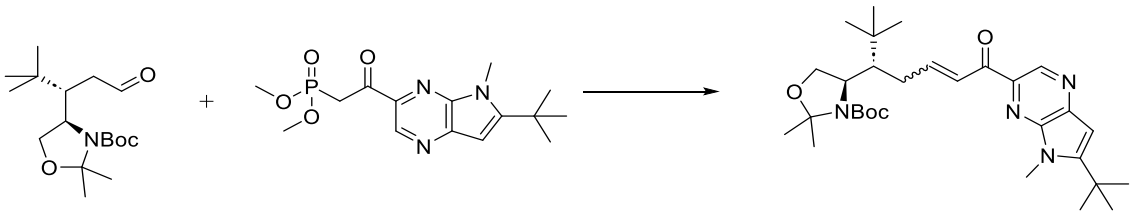


Diastereómero 2 Diastereómero 2

El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (diastereómero 2, 9.5 mg, 0.01224 mmol) se combinó con cloruro de tosilo (aproximadamente 7.000 mg, 0.03672 mmol) en NMP anhidro (1.5 ml) en un vial purgado con nitrógeno. Se añadió *N*-metilmorfolina (aproximadamente 7.428 mg, 8.074 µL, 0.07344 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente. 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 con acetato de etilo 3x. Los compuestos orgánicos combinados se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El material crudo resultante se purificó por HPLC preparativa (10-99 % I en agua, modificador de HCl, 20 minutos de corrida) para dar (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (diastereómero 2, 1.6 mg, 18 %). ESI-MS *m/z* calc. 721.341, se encontró 722.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos; método de LC A.

Ejemplo 55: Preparación del Compuesto 41

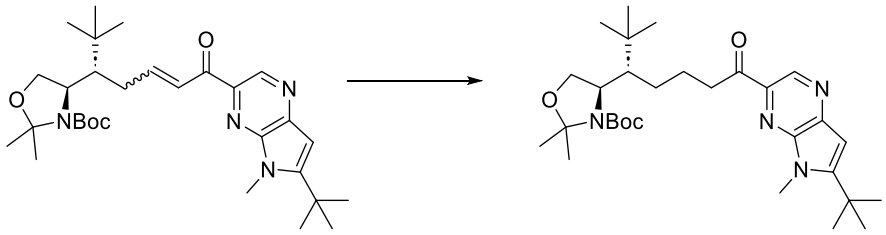
Etapa 1: (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se hizo burbujear nitrógeno a través de una solución agitada de 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (265.7 mg, 0.7822 mmol) en isopropanol (30 ml) durante 10 minutos, momento en el que se añadió carbonato potásico molido (538.1 mg, 3.8935 mmol). La

reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, momento en el que se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-2,2-dimetil-1-(2-oxoetil)propil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (295.6 mg, 0.7545 mmol) en isopropanol (30 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas y después se concentró al vacío. Se añadieron agua (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre 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 (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla Z/E de isómeros, 306.2 mg, 77 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.31 – 9.11 (m, 1H), 7.73 – 7.59 (m, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (dd, *J* = 8.8, 5.6 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.77 – 2.59 (m, 1H), 2.57 – 2.39 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.64 – 1.49 (m, 16H), 1.45 (d, *J* = 13.0 Hz, 9H), 1.00 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 526.3519, se encontró 527.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.26 minutos. Método de LC T.

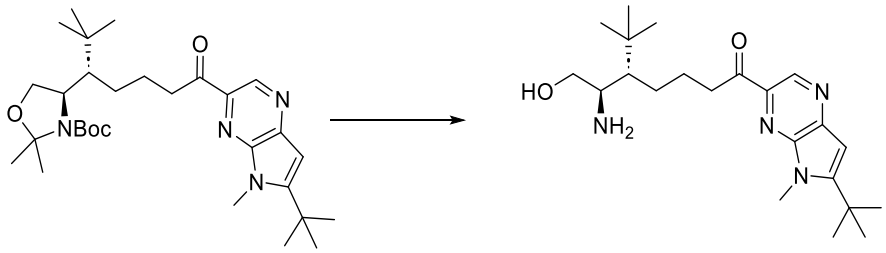
Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se burbujeó nitrógeno en una solución agitada de (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (301.8 mg, 0.5724 mmol) en metanol seco (10 ml) durante 10 minutos, tras lo cual se añadió paladio sobre carbono (68.7 mg, 10 % p/p, 0.0646 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 15 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (2 x 25

ml) y se concentró 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 (25 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (140.2 mg, 43 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.16 – 3.98 (m, 5H), 3.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.39 – 3.11 (m, 2H),1.96 – 1.74 (m, 2H), 1.59 – 1.29 (m, 27H), 0.95 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 528.3676, se encontró 429.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC T.

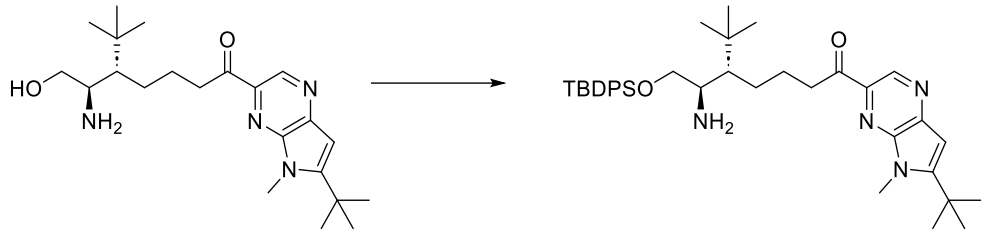
Etapa 3: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-*terc*-butil-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (151.5 mg, 0.2722 mmol) en una mezcla de dioxano (1.5 ml) y agua (0.15 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de HCl (en solución de 1,4-dioxano) (0.7 ml de 4 M, 2.8000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio (5 ml, hasta pH = 7). Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre 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 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 (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-

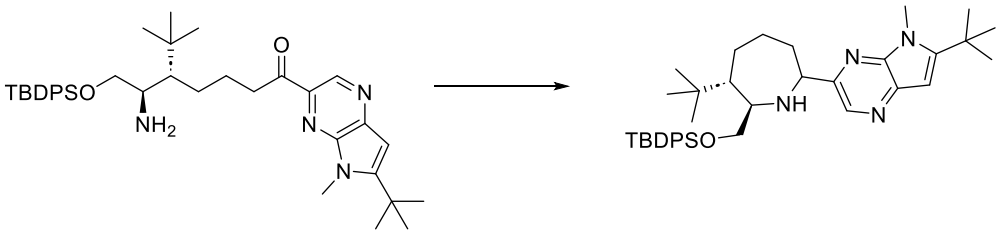
pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona (90.2 mg, 85 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 388.2838, se encontró 389.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.42 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-[*terc*-butilo(difenil)silil]oxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona



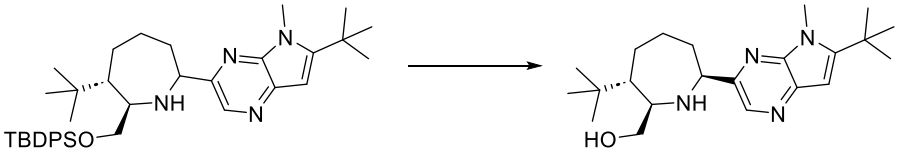
A una solución agitada de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona (89.8 mg, 0.2309 mmol) en DCM (1.5 ml) a 0 °C se añadió imidazol (49.1 mg, 0.7212 mmol) seguido de *terc*-butil-cloro-difenil-silano (103.88 mg, 0.1 ml, 0.3704 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 5 minutos y después a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron agua (10 ml) y DCM (10 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre 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}, elución con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua y después de 100 % de MeOH en agua para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona (130.8 mg, 90 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 7.51 – 7.43 (m, 4H), 7.36 – 7.31 (m, 2H), 7.25 – 7.18 (m, 4H), 6.45 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.58 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.11 – 3.96 (m, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.62 – 3.53 (m, 1H), 3.33 (dd, *J* = 9.9, 4.3 Hz, 1H), 2.52 (dt, *J* = 18.2, 6.5 Hz, 1H), 2.32 – 2.07 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.93 (s, 9H), 0.76 (s, 9H). 2 protones lábiles ausentes. ESI-MS m/z calc. 626.4016, se encontró 627.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.78 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: *terc*-butil-[[(2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-difenil-silano



A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxietil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6.6-dimetil-heptan-1-ona (127.4 mg, 0.2030 mmol) en DCM (10 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH(Oac)_3$ (195 mg, 0.9201 mmol). La mezcla se agitó durante 2 horas y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml, hasta pH = 7). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, 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 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 (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar *terc*-butil-[[(2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-difenil-silano (79.4 mg, 61 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 – 8.38 (m, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.43 – 7.29 (m, 4H), 7.25 – 7.19 (m, 2H), 6.56 – 6.45 (m, 1H), 4.06 – 3.98 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 3H), 3.86 – 3.74 (m, 1H), 3.70 – 3.57 (m, 1H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 1.98 – 1.86 (m, 2H), 1.83 – 1.71 (m, 2H), 1.58 – 1.44 (m, 11H), 1.22 – 1.16 (m, 1H), 0.98 – 0.91 (m, 9H), 0.88 – 0.81 (m, 9H). 1 protón lábil ausente. ESI-MS m/z calc. 610.4067, se encontró 611.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.76 minutos. Método de LC I.

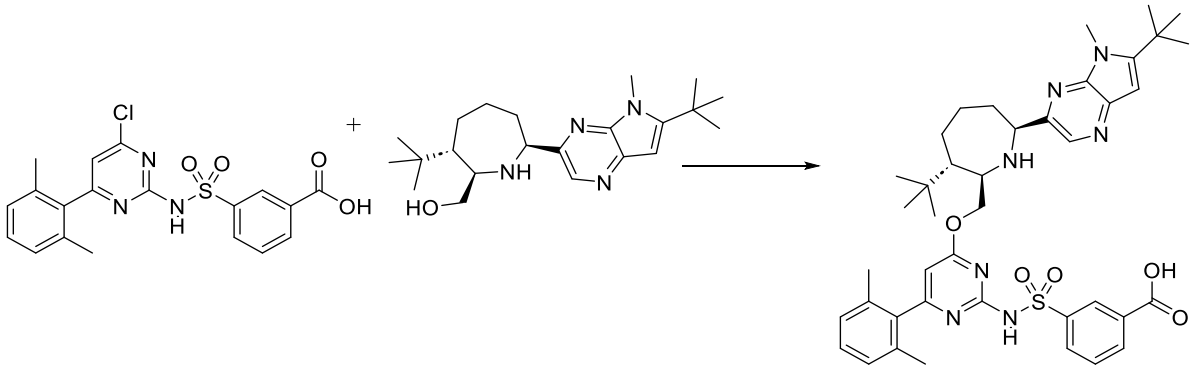
Etapa 6: [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de *terc*-butil-[[(2*R*,3*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-difenil-silano (74.8 mg, 0.1170 mmol) en THF seco (1.5 ml) a temperatura ambiente se añadió TBAF (en solución de THF) (0.2 ml de 1 M, 0.2000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2.5 horas. Se añadieron agua (10 ml) y EtOAc (10 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre 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 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 (10 ml) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución saturada de bicarbonato sódico (1 x 25 ml) y salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener tras la liofilización [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metanol (27.9 mg, 64 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.53 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.01 (dd, *J* = 11.1, 3.1 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 10.6, 4.3 Hz, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.05 (ddd, *J* = 10.2, 6.2, 4.4 Hz, 1H), 2.01 – 1.92 (m, 1H), 1.86 – 1.66 (m, 3H), 1.62 – 1.48 (m, 2H), 1.09 (s, 9H), 1.03 – 0.98 (m, 1H), 0.86 (s, 9H). 2 protones lábiles ausentes. ESI-MS m/z calc. 372.2889, se encontró 373.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.55 minutos. Método de LC J.

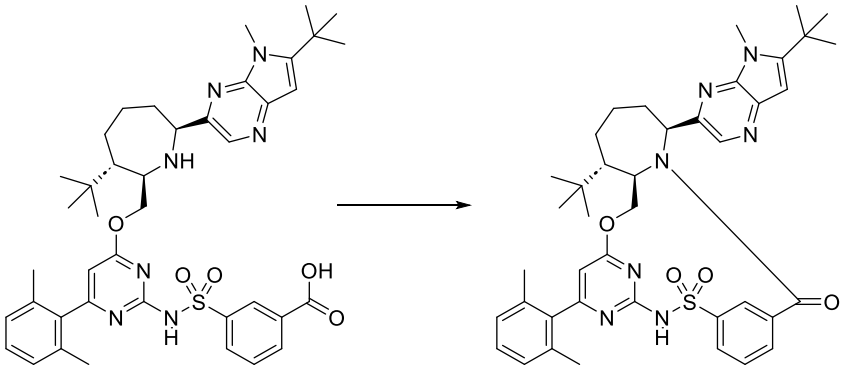
Etapa 7: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (28 mg, 0.06701 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metanol (23.9 mg, 0.06415 mmol) en THF (300 µl) en un vial con tapón de rosca purgado con nitrógeno y agitado durante 5 minutos, tras lo cual se añadió *terc*-butóxido sódico (40.5 mg, 0.4214 mmol) y la reacción se colocó en un bloque calefactor de aluminio a 35 °C durante 3 h. Se añadió una porción adicional de *terc*-butóxido de sodio (15.6 mg, 0.1623 mmol), seguido de calentamiento a 45 °C durante 1 hora adicional. La mezcla de reacción se enfrió y después se particionó entre 15 ml de HCl 1 M y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 10 ml adicionales de acetato de etilo. A continuación, se diluyó el acuoso con un volumen igual de salmuera y se extrajo 2 x 10 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar un sólido blanco ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (46 mg, 91 %). ESI-MS *m/z* calc. 753.36725, se encontró 754.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

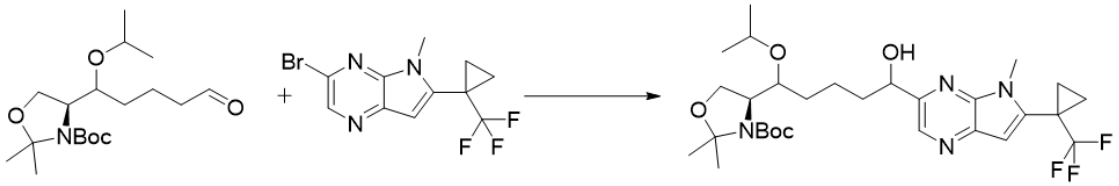
Etapa 8: (4*S*,8*S*,9*R*)-8-*terc*-butil-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



Bajo argón el ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-*terc*-butil-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (46 mg, 0.06101 mmol), que se azeotropó dos veces con tolueno, se disolvió en NMP (2.0 ml) y después se añadió TsCl (30 mg, 0.1574 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió NMM (40 µL, 0.3638 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con HCl (175 µl de 4 M, 0.7000 mmol) seguido de EtOAc. A continuación, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanquecino (4*S*,8*S*,9*R*)-8-*terc*-butil-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (10.7 mg, 23 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 11.9, 4.7 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.45 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.41 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.92 – 1.88 (m, 1H), 1.83 – 1.80 (m, 1H), 1.71 – 1.68 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.40 (s, 1H), 1.26 (s, 1H), 0.55 (s, 9H)más 1H no se observó intercambiable. ESI-MS *m/z* calc. 735.3567, se encontró 736.6 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 56: Preparación del Compuesto 43

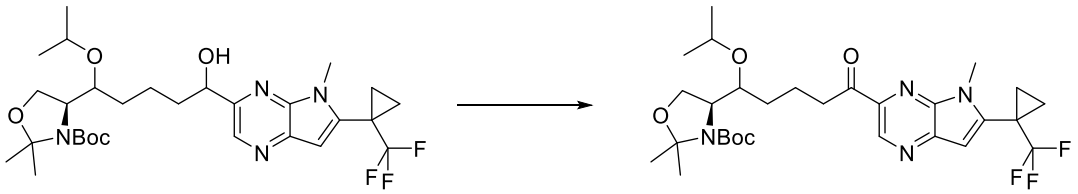
Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil] pirrolo[2,3-b]pirazina (3.69 g, 11.53 mmol) en tetrahidrofurano (40.0 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (5.4 ml de 2.5 M, 13.50 mmol). En cuanto terminó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros ~85:15, el isómero mayoritario tiene la configuración 4*S*,1*R*, 3.3 g, 9.608 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min y se añadió MeOH (5 ml). La mezcla cruda se concentró in vacuo y después se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-100 % EtOAc en hexanos durante 25 minutos para dar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.37 g, 60 %) como un sólido naranja-blanco. ESI-MS *m/z* calc. 584.31854, se encontró 585.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.72 minutos. Método de LC A.

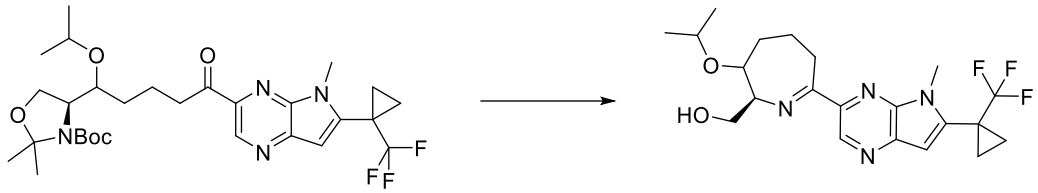
Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.37 g, 5.764 mmol) en dicloroetano (75 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (12.5 g, 122.2 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (2 x). La mezcla cruda se

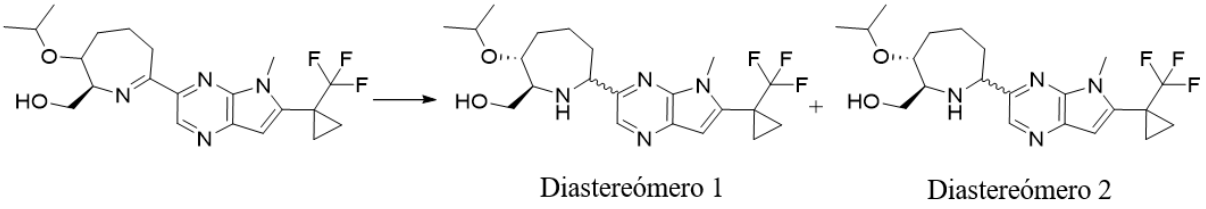
concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-100 % EtOAc en hexanos durante 30 minutos para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.358 g, 100 %) como una espuma amarilla-blanca. ESI-MS *m/z* calc. 582.3029, se encontró 583.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.94 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.358 g, 5.763 mmol) en 1,4-dioxano (77.2 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (29.0 ml de 4 M, 116.0 mmol) a ta. Se añadió agua (7 ml) y la reacción se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x), luego se secó bajo alto vacío para proporcionar [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (2.446 g, 100 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 424.20862, se encontró 425.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.06 minutos. El material crudo se sacó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

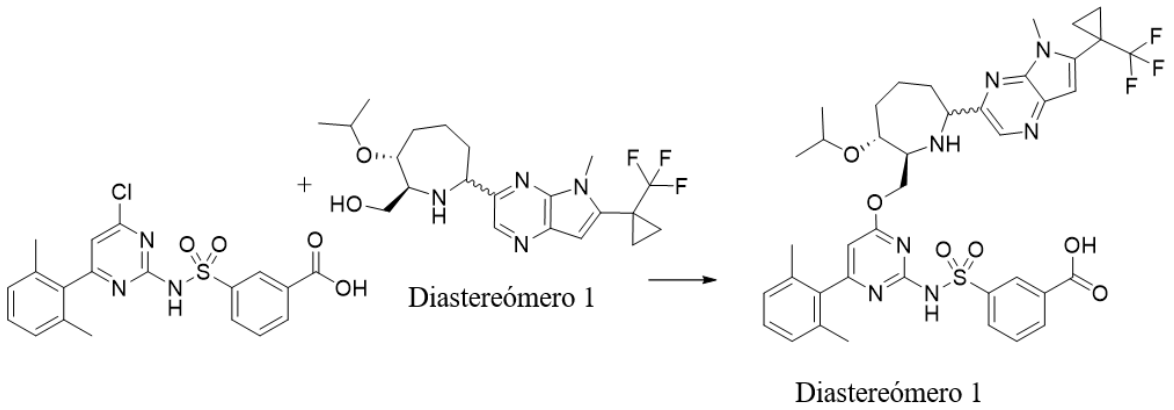
Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-3-Isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 2



A una solución de [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (2.446 g, 5.763 mmol) en diclorometano anhidro (127 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetilborohidruro de sodio (24.48 g, 115.5

mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 25 min) para dar los dos isómeros principales, el diastereómero 1, Pico 1: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (629.5 mg, 26 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 426.22427, se encontró 427.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.19 minutos. Y diastereómero 2, Pico 2: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (363.7 mg, 13 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 426.22427, se encontró 427.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1

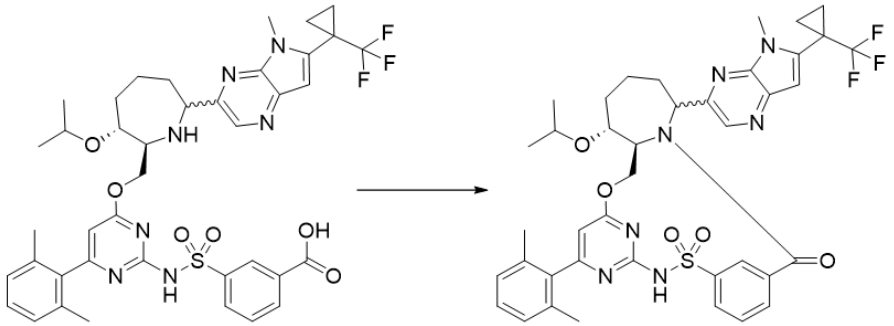


Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (606.7 mg, 1.452 mmol) y [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 (619.4 mg, 1.452 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (16 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido sódico (840.1 mg, 8.741 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se calentó hasta 40 °C durante 30 minutos y luego se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-(2,6-

dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (1.170 g, 95 %) como un sólido naranja-blanco. ESI-MS m/z calc. 807.3026, se encontró 808.6 $(M+1)^{+;}$ tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1, compuesto 43



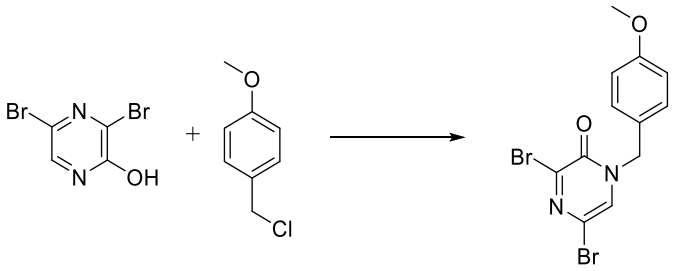
Diastereómero 1 Diastereómero 1

A un vial de centelleo con una barra de agitación se añadió ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) diastereómero 1 (45.9 mg, 0.01359 mmol) y p-TsCl (10.4 mg, 0.05455 mmol) disuelto en NMP (400 µl). Luego se añadió NMM (12.0 µl, 0.1091 mmol) y la reacción se agitó durante 18 horas a 80 °C. La mezcla se diluyó con EtOAc, se inactivó con HCl 1M y las capas se separaron. La mezcla se extrajo con EtOAc adicional, las capas orgánicas se combinaron, se secaron con sulfato sódico, se concentraron, se purificaron por cromatografía en fase inversa (10-99 % MeCN-agua c/modificador 5mM HCl, corrida de 15 minutos) y se secó mediante liofilización para dar un sólido blanco de (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (1.1 mg, 10 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.86 (dd, *J* = 21.6, 7.7 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.00 (dd, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 5.84 (d, *J* = 5.7 Hz, 1H), 4.75 (d, *J* = 5.8 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.34 (p, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.41 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H), 2.05 (s, 10H), 1.77 (t, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.58 (s, 2H), 1.24 (d, *J*

= 17.0 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68.68. ESI-MS *m/z* calc. 789.29205, se encontró 790.644 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.613 minutos. Método de LC C.

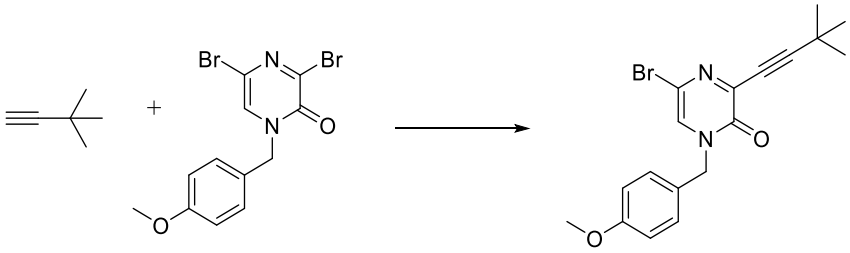
Ejemplo 57: Preparación del Compuesto 50

Etapa 1: 3,5-dibromo-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



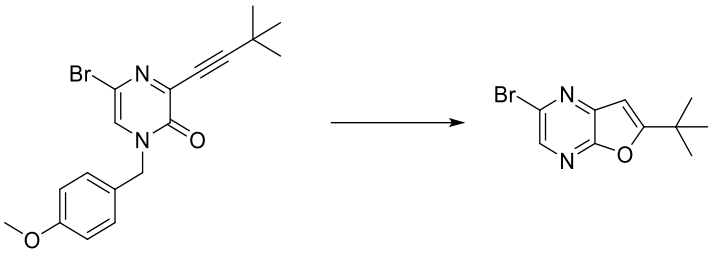
A una solución de 3,5-dibromopirazin-2-ol (40 g, 157.56 mmol) en una mezcla de DMF anhidra (100 ml) y THF (125 ml) se añadió por porciones a 0 °C NaH en aceite mineral (8.1 g, 60 % p/p, 202.52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Luego, se introdujo lentamente una solución de cloruro de 4-metoxibencil (29.2 g, 186.45 mmol) en THF (75 ml) en el matraz, seguido de TBAI (2.93 g, 7.9325 mmol). A continuación, se dejó que la reacción se calentara hasta ta y se agitó durante toda la noche. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (50 ml) y EtOAc (50 ml), y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3 x 70 ml), salmuera (2 x 60 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se dividió en dos partes y se realizaron dos purificaciones mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-40 % en heptano). Ambos lotes recolectados se combinaron juntos para proporcionar 3,5-dibromo-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (44 g, 71 %) como un semisólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.32 - 7.27 (m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.95 - 6.90 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 3.83 (s, 3H).ESI-MS m/z calc. 371.91092, no se detectó ionización, tiempo de retención: 1.75 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona



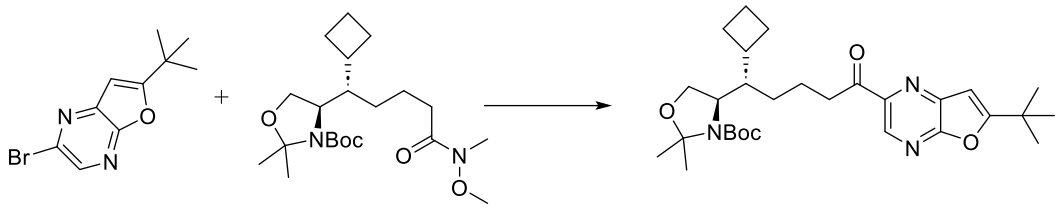
A una solución agitada de 3,5-dibromo-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (40 g, 102.13 mmol) en DMF (200 ml), se añadió trietilamina (72.600 g, 100 ml, 717.46 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 5 minutos. La solución se enfrió hasta 0 °C, luego se añadieron 3,3-dimetilbut-1-ileno (9.1801 g, 14 ml, 108.40 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina) paladio(II) (6.5 g, 9.0494 mmol) y CuI (3.7 g, 19.039 mmol). La mezcla se agitó, bajo nitrógeno, durante 10 minutos a 0 °C y 1 hora en un baño a temperatura ambiente. Se añadió más 3,3-dimetilbut-1-in (655.72 mg, 1 ml, 7.7431 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño a temperatura ambiente. Se añadió más 3,3-dimetilbut-1-in (327.86 mg, 0.5 ml, 3.8716 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó durante 30 minutos en un baño a temperatura ambiente. Se añadieron agua (250 ml) y acetato de etilo (250 ml) a 0 °C y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml), salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, se concentraron al vacío y se coevaporó con diclorometano (3 x 25 ml), para proporcionar 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (44.37 g, 71 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.30 - 7.24 (m, solapado con $CHCl_3$, 2H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 6.93 - 6.88 (m, 2H), 4.98 (s, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 3H), 1.37 - 1.34 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 374.063, se encontró 375.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: 2-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b]pirazina



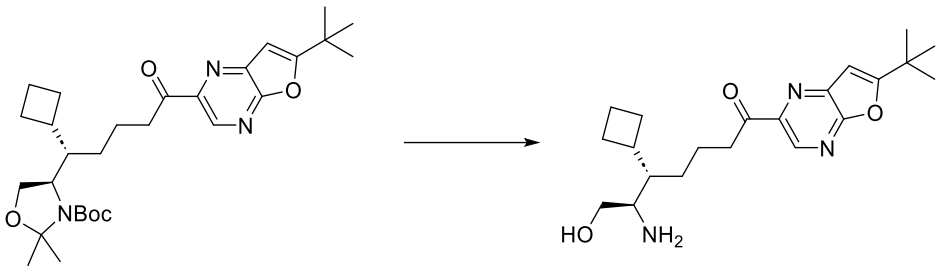
A una solución agitada de 5-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inoil)-1-[(4-metoxifenil)metil]pirazin-2-ona (36 g, 47.583 mmol) en DCM (160 ml) se añadió AgOTf (1.3 g, 5.0596 mmol) seguido de TFA (59.600 g, 40 ml, 522.70 mmol). La mezcla se agitó 2 horas a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptanos) para proporcionar 2-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b]pirazina (21.8 g, 99 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.26 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 1.43 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 254.0055, se encontró 255.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



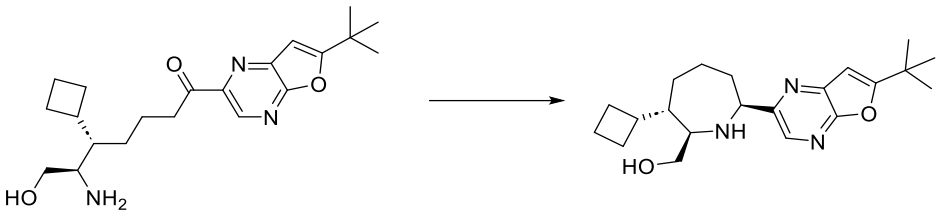
2-Bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-b]pirazina (10.75 g, 42.14 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (156 ml), luego se enfrió hasta -78 °C para dar una suspensión. Se añadió *n*-BuLi (18 ml de 2.5 M, 45.00 mmol), a una velocidad que mantuvo una temperatura por debajo de -65 °C. Cuatro minutos después de completar la adición de *n*-BuLi, se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (12 g, 30.11 mmol) en tetrahidrofurano (48 ml), a una velocidad que mantuvo una temperatura por debajo de -65 °C. Inmediatamente cuando se completó la adición, se retiró el baño frío y se dejó que la reacción se calentara gradualmente hasta 5 °C, momento en el cual se añadió cloruro de amonio (26.9 ml de 18 % p/p, 90.52 mmol). Se realizaron tres lotes iguales más, luego se combinaron los cuatro lotes. La mayor parte del THF se evaporó, luego la mezcla se particionó entre MTBE (400 ml) y salmuera (200 ml). Las capas se separaron, la capa orgánica se secó con sulfato de magnesio y se concentró para dar el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía preparativa de fase inversa utilizando una columna C_{18} y un eluyente gradiente de 60 % a 100 % de acetonitrilo en agua para dar un producto parcialmente purificado. Se purificó de nuevo mediante cromatografía en gel de sílice utilizando un eluyente gradiente de 0 % a 30 % de MTBE en heptano para dar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo impuro (40.2 g, 57 %) ESI-MS m/z calc. 513.32025, se encontró 514.6$(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.94 minutos, que se usó sin purificación adicional. Método de LC A. Método de LC N.

Etapa 5: (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-5-ciclobutil-7-hidroxi-heptan-1-ona



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0.0819 mmol) en éter dietílico (1 ml) y agua (0.25 ml), se añadió lentamente una solución de cloruro de hidrógeno en éter dietílico (1 ml de 2 M, 2.0000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se neutralizó mediante el uso de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1.5 ml) y se concentró bajo presión reducida para eliminar los volátiles. La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 20 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 a 95 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-5-ciclobutil-7-hidroxi-heptan-1-ona (10 mg, 19 %) como un semisólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.50 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 2H), 3.78 - 3.64 (m, 2H), 3.62 - 3.54 (m, 1H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.14 - 2.05 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 2H), 1.94 - 1.43 (m, solapado con impurezas, 10H), 1.43 - 1.39 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 373.2365, se encontró 374.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC S.

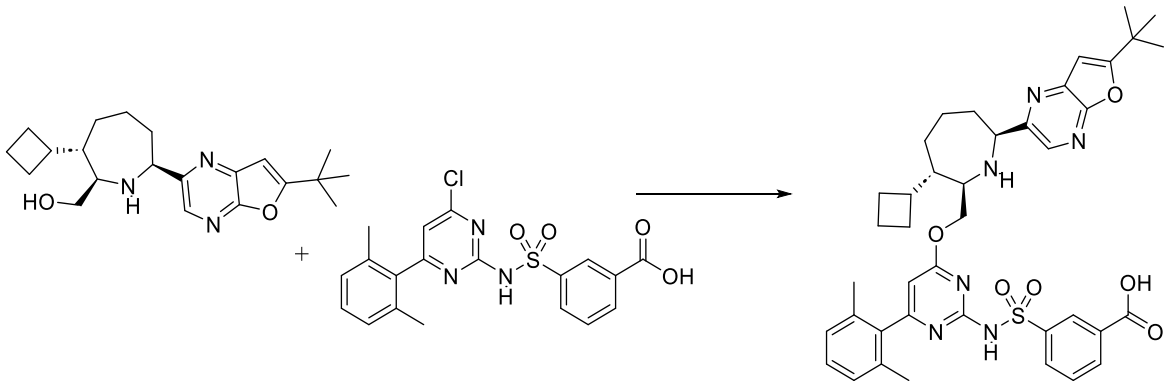
Etapa 6: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-5-ciclobutil-7-hidroxi-heptan-1-ona (65 mg, 0.1340 mmol) en DCM (6 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH(OAc)_3$ (86 mg, 0.3977 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 90 minutos y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro,

se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 a 70 % de metanol en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM: pH = 10). Las fracciones que contenían los productos se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con agua (3 x 10 ml), luego con acetonitrilo (2 x 15 ml). El producto resultante se secó a alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (37.7 mg, 79 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.04 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.0, 4.6 Hz, 1H), 3.65 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.09 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.53 (m, 3H), 1.53 - 1.38 (m, 3H), 1.30 - 1.20 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 1.09 - 1.02 (m, 1H). (2 H ausentes, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 357.2416, se encontró 358.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.84 minutos. Método de LC J.

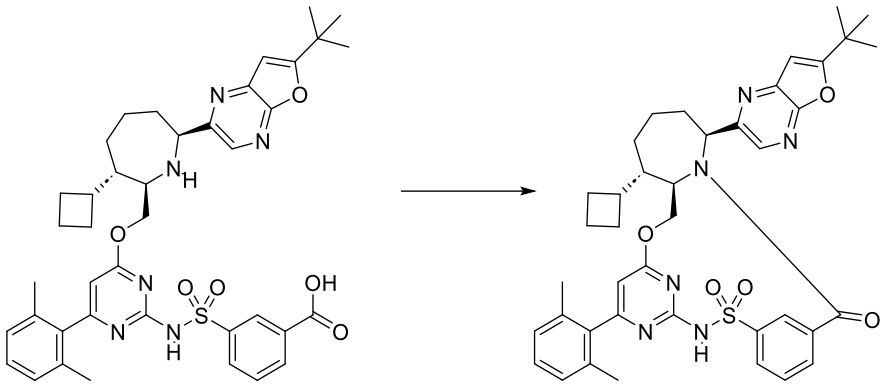
Etapa 7: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Se añadió ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (38 mg, 0.09094 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (31 mg, 0.08671 mmol) en THF (400 µl) en un vial con tapón de rosca purgado con nitrógeno y se agitó durante 5 minutos, tras lo cual se añadió *terc*-butóxido sódico (56 mg, 0.5827 mmol) y la reacción se colocó en un bloque calefactor de aluminio a 35 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y después se particionó entre 15 ml de HCl 1 M y 15 ml de acetato de etilo. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con 10 ml adicionales de acetato de etilo. A continuación, se diluyó el acuoso con un volumen igual de salmuera y se extrajo 2 x 10 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El material crudo se purificó mediante cromatografía de sílice (12 g de sílice) utilizando un gradiente de 100 % de

diclorometano a 20 % de metanol en diclorometano. Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, y se secaron bajo alto vacío para dar un sólido blanco ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (58 mg, 86 %). ESI-MS m/z calc. 738.31995, se encontró 739.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.67 minutos. Método de LC A.

Etapa 8: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 50)

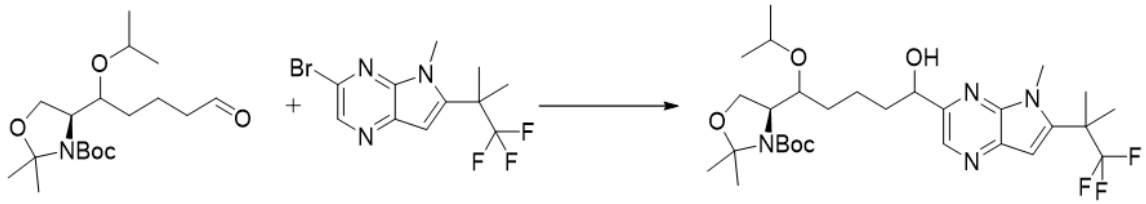


Bajo argón el ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (58 mg, 0.07850 mmol), que se azeotropó dos veces con tolueno, se disolvió en NMP (2.5 ml) y después se añadió TsCl (39 mg, 0.2046 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió NMM (52 µl, 0.4730 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 h. La mezcla se diluyó con HCl (220 µl de 4 M en dioxano, 0.8800 mmol) seguido de EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) y las dos fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar como un sólido blanquecino (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilfuro[2,3-b]pirazin-2-il)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (12.8 mg, 22 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.94 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 5.85 - 5.76 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.34 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.99 -

1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.74 (m, 4H), 1.64 - 1.54 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.95 - 0.87 (m, 1H) más 1H no se observó intercambiable. ESI-MS m/z calc. 720.3094, se encontró 721.5$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.40 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 58: Preparación del Compuesto 53

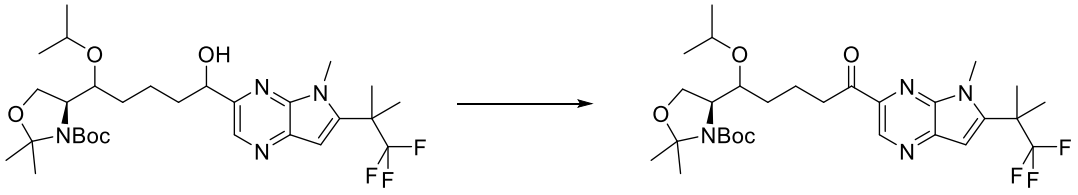
Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

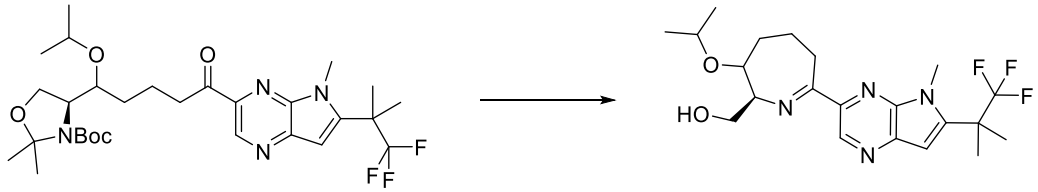
A una solución de 3-bromo-5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazina (286.4 mg, 0.8891 mmol) en tetrahidrofurano (3.0 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butilitio (solución en hexanos) (0.41 ml de 2.5 M, 1.025 mmol). En cuanto terminó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros ~85:15, el isómero mayoritario tiene la configuración 4*S*,1*R*, 250 mg, 0.7279 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml). La reacción se dejó agitar durante 10 min y se añadió MeOH (5 ml). La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-100 % de EtOAc en hexanos durante 25 minutos para dar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (217.6 mg, 51 %) como un sólido naranja-blanco. ESI-MS *m/z* calc. 586.3342, se encontró 587.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.94 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



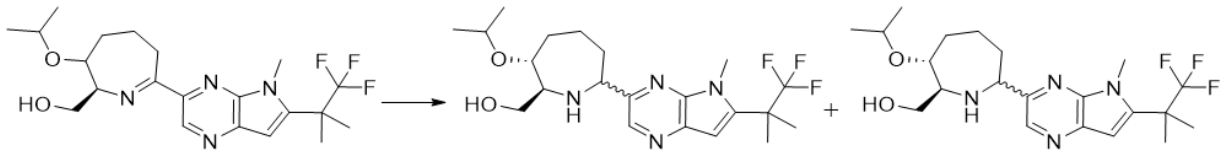
A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (217.6 mg, 0.3709 mmol) y en dicloroetano (4.8 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (764.6 mg, 7.476 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 30 minutos. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (2 x). La mezcla cruda se concentró in vacuo y después se purificó mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice utilizando 0-100 % de EtOAc en hexanos durante 30 minutos para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (180.8 mg, 83 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 584.31854, se encontró 585.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (180.8 mg, 0.3092 mmol) en 1,4-dioxano (4.2 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1.55 ml de 4 M, 6.200 mmol) a ta. Se añadieron cinco gotas de agua y la reacción se agitó durante toda la noche. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3x), luego se secó bajo alto vacío para proporcionar [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (131.9 mg, 100 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 426.22427, se encontró 427.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.18 minutos. El material crudo se sacó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

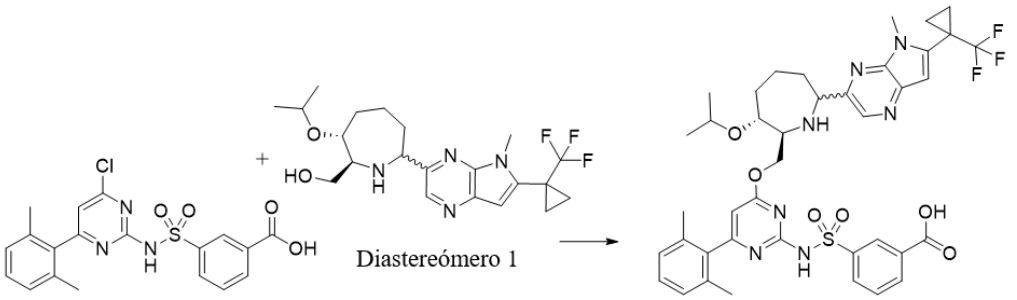
Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 2



Diastereómero 1 Diastereómero 2

A una solución de [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (131.9 mg, 0.3093 mmol) en diclorometano anhidro (6.9 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetilborohidruro de sodio (398.4 mg, 1.880 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % acetonitrilo/5 mM HCl acuoso durante 45 min) para dar los dos isómeros principales: el diastereómero 1, Pico 1: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (42.3 mg, 32 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 428.2399, se encontró 429.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.15 minutos, y diastereómero 2, Pico 2: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (27.8 mg, 21 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 428.2399, se encontró 429.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.1 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1

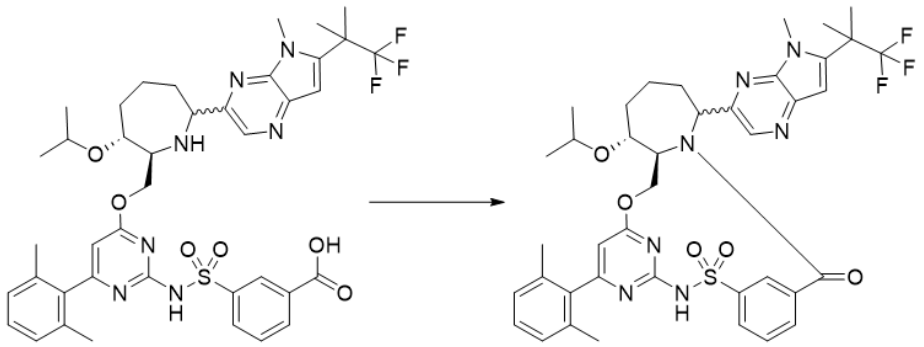


Diastereómero 1 Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (41.25 mg, 0.09872 mmol) y [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-

3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 (42.3 mg, 0.09872 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1.1 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido sódico (581 mg, 6.045 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y luego se calentó hasta 40 °C durante 30 minutos y luego se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b*J*pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1 (73.1 mg, 91 %) como un sólido blanco. ESI-MS *m/z* calc. 809.31824, se encontró 810.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.41 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1



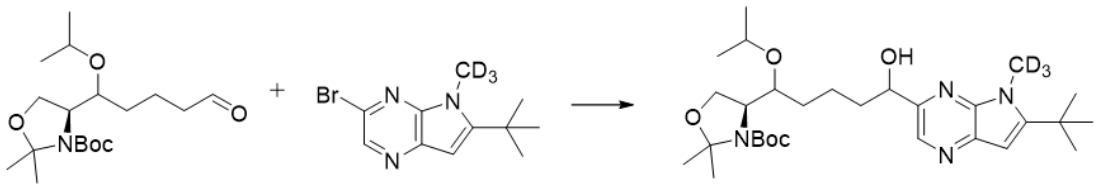
Diastereómero 1 Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1 (73.1 mg, 0.09026 mmol) se disolvió en NMP (4.4 ml) y se añadió TsCl (38.4 mg, 0.2014 mmol). A continuación se añadió NMM (40.0 µL, 0.3638 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con HCL 1 M y se extrajo con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-(2,2,2-trifluoro-1,1-dimetil-etil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-

18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (19.1 mg, 26 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 2H), 7.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.00 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 5.89 – 5.78 (m, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 1.83 (m, 11H), 1.76 (d, *J* = 4.0 Hz, 6H), 1.00 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 791.3077, se encontró 792.2 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.26 minutos. Método de LC C.

Ejemplo 59: Preparación del Compuesto 55

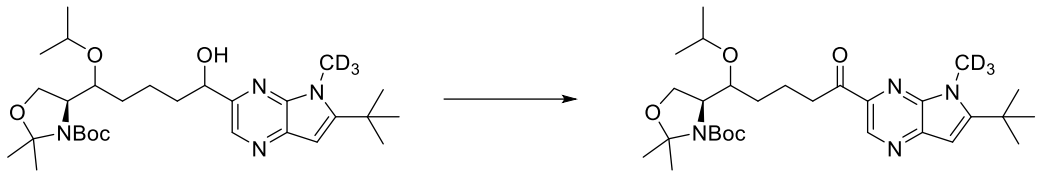
Etapa 1: (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~85:15 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

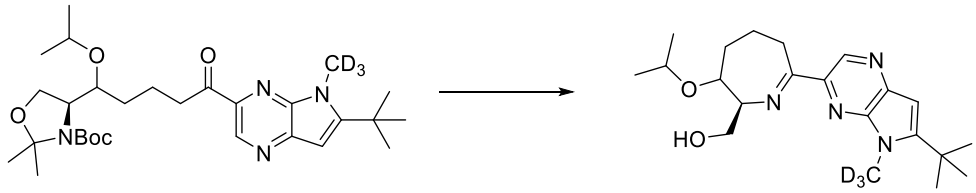
A una solución agitada de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazina (170 mg, 0.6269 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml) se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (300 µl de 2.5 M, 0.7500 mmol) (en hexanos) a -78 °C, bajo nitrógeno. Inmediatamente después de la adición, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de ~85:15 de diastereómeros, el isómero mayor tiene la configuración 4*S*,1*R*, 200 mg, 0.5823 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1 ml). La agitación continuó durante otros 15 min y se añadió metanol (2 ml) a esa temperatura. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua (sin modificador) durante 15 min) para obtener (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo como semisólido amarillo pálido (112 mg, 36 %) ESI-MS *m/z* calc. 535.3813, se encontró 536.5 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.86 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



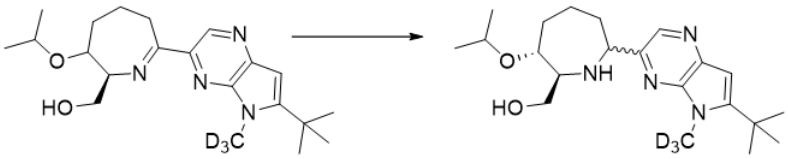
A una solución de (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (110 mg, 0.2053 mmol) en dicloroetano anhidro (2.0 ml) se añadió óxido de manganeso activado (IV) (activado) (420 mg, 4.106 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La suspensión oscura resultante se agitó a 70 °C durante 45 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y la suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con diclorometano (2 x 25 ml). El filtrado se concentró bajo presión reducida para obtener (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo como un semisólido amarronado (88 mg, 80 %) ESI-MS *m/z* calc. 533.36566, se encontró 534.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.3 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: [(2*S*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*S*)-4-[5-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (109 mg, 0.2042 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) se añadió agua (0.1 ml), ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (2.0 ml de 4 M, 8.000 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 14 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, se añadió agua (10 ml) al residuo y se concentró. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) y después se secó a alto vacío para obtener [(2*S*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (sal de clorhidrato) como un aceite amarillo (80 mg, 95 %) ESI-MS *m/z* calc. 375.27136, se encontró 376.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. Método de LC A.

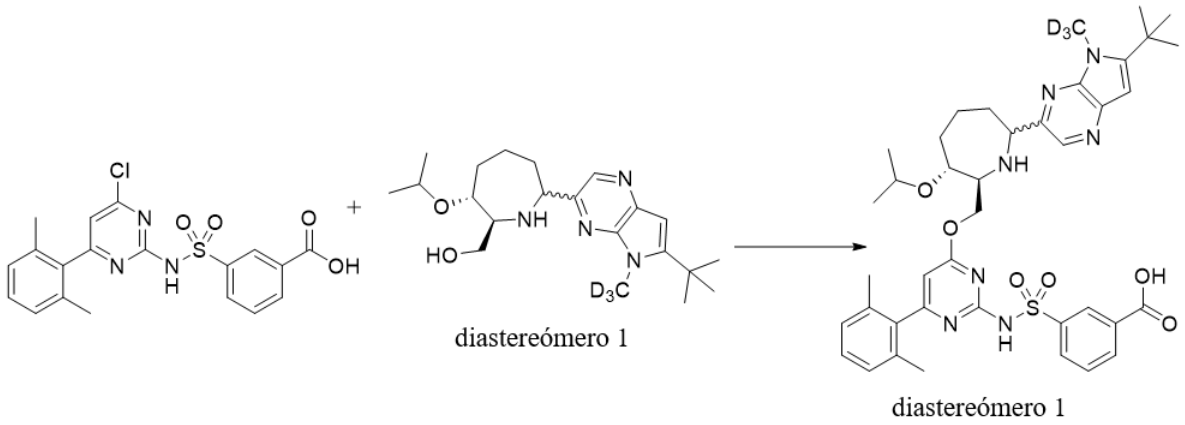
Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1



diastereómero 1

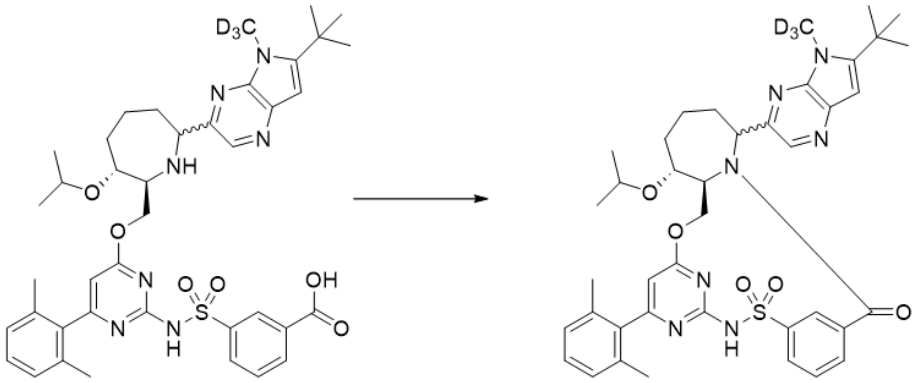
A una solución agitada de [(2*S*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (80 mg, 0.1942 mmol) en diclorometano anhidro (800 µl) se añadieron ácido acético (25 µl, 0.4396 mmol) y DIPEA (100 µl, 0.5741 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Tras agitar 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (130 mg, 0.6134 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min y después del enfriamiento con metanol (1 ml) y agua (0.5 ml), se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 % en agua que contenía HCl 5 mM, durante 20 minutos de corrida) para dar varios isómeros. El primer isómero a eluir fue el diastereómero mayor 1, pico 1. Las fracciones que contenían el diastereómero mayor se concentraron bajo presión reducida. El agua residual se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (5 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar [(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato), diastereómero 1, como un sólido marrón claro (41 mg, 51 %). ESI-MS *m/z* calc. 377.28702, se encontró 378.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.15 minutos. Método de LC A. Dos diastereómeros menores se concentraron por separado y se mantuvieron aparte. Pico 2 (menor): [(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (4.0 mg, 5 %) ESI-MS *m/z* calc. 377.28702, se encontró 378.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.2 minutos; y Pico-3 (menor): [(2*S*,3*S*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (5.0 mg, 6 %) ESI-MS *m/z* calc. 377.28702, se encontró 378.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.2 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1



Una solución agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (41 mg, 0.09812 mmol) y [(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (38 mg, 0.09179 mmol) en tetrahidrohidrofurano (500 µl) se roció con nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (55 mg, 0.5723 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y la agitación continuó a esa temperatura durante 1 h, luego a 40 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (1.0 ml de 1.0 M, 1.000 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 % en agua que contiene HCl 5 mM, durante 20 minutos de corrida), y las fracciones se concentraron bajo presión reducida, coevaporado con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b*]*pirazina-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1, como un sólido blanco (48 mg, 66 %). ESI-MS *m/z* calc. 758.36536, se encontró 759.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos. Método de LC A.

Etapa 6: (8*R*,9*S*)-4-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12,14,16(24),19,21-hexaen-2-ona, diastereómero 1, compuesto 55

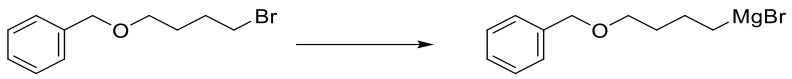


diastereómero 1 diastereómero 1

A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (45 mg, 0.05657 mmol) en N-metilpirrolidinona anhidra (3.0 ml) se añadió p-TsCl (40 mg, 0.2098 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, y la mezcla se agitó durante 5 min. Luego se añadió *N*-metilmorfolina (50 µl, 0.4548 mmol) y la reacción se agitó durante 18 h. Luego se añadieron más p-TsCl (20 mg, 0.1049 mmol) y *N*-metilmorfolina (25 µl, 0.2274 mmol) y la reacción se agitó durante un total de 4 días. La mezcla de reacción cruda se purificó mediante HPLC preparativa (25-99 % de acetonitrilo en agua, con 5mM de HCl como modificador, 15 min de corrida). Las fracciones mixtas se combinaron y evaporaron, y se repurificaron por HPLC (acetonitrilo al 35-99 % en agua, corrida de 20 min, modificador de HCl) y las fracciones puras se combinaron con para proporcionar (8*R*,9*S*)-4-[6-*terc*-butil-5-(trideuteriometil)pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo [17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(23),12,14,16(24),19,21-hexaen-2-ona como un sólido blanco (1.6 mg, 4 %), ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.47 (t, *J* = 1.9 Hz, 2H), 7.86 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.86 (dd, *J* = 11.5, 5.4 Hz, 1H), 5.80 (dd, *J* = 12.8, 4.9 Hz, 1H), 4.94 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.59 (dt, *J* = 12.3, 5.2 Hz, 1H), 3.63 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 3.36 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.28 – 2.12 (m, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.93 – 1.75 (m, 4H), 1.47 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 740.3548, se encontró 741.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.88 minutos. Método de LC A.

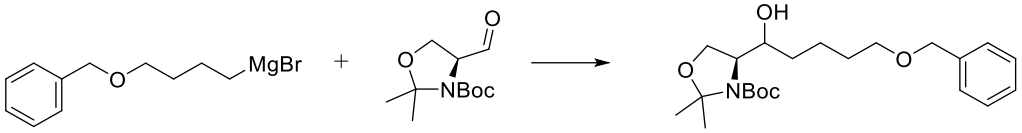
Ejemplo 60: Preparación del Compuesto 68

Etapa 1: 4-benziloxibutilo(bromo)magnesio



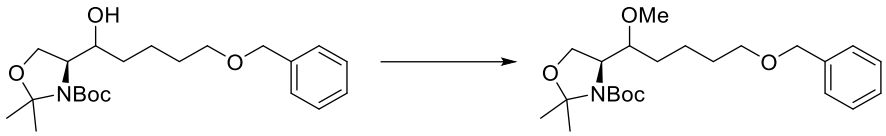
Las virutas de magnesio (1.35 g, 55.544 mmol) se secaron con llama al vacío en un matraz de tres cuellos y, una vez enfriadas, se suspendieron en tetrahidrofurano seco (100 ml). A la solución se añadió un pequeño cristal de yodo (203 mg, 0.7998 mmol). Se añadió a la mezcla 4-bromobutoximetilbenceno (637.50 mg, 0.5 ml, 2.6219 mmol) y la suspensión se calentó suavemente con una pistola de calor para iniciar la reacción. El resto del 4-bromobutoximetil benceno (8.9250 g, 7.0 ml, 36.707 mmol) se añadió gota a gota a temperatura ambiente. Después de la adición, la mezcla se sometió a reflujo durante 1 h, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente para proporcionar una solución amarilla oscura de 4-benciloxibutil(bromo)magnesio (10.518 g, 107 %) en THF. La suspensión se utilizó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: (4*S*)-4-(5-benziloxi-1-hidroxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



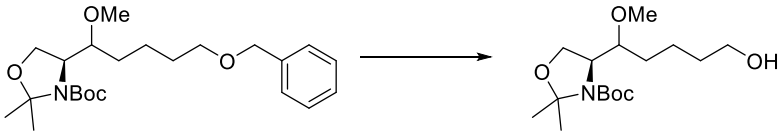
A una solución de (4*S*)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (248 mg, 1.0817 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) se añadió gota a gota a -78 °C una solución de 4-benciloxibutil(bromo)magnesio (en THF) (1 g, 3.7391 mmol). La reacción se agitó durante 1 h a esa temperatura y se agitó durante 30 minutos más mientras se dejaba calentar a temperatura ambiente. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-30 % EtOAc en Heptanos). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}, Gradiente: MeOH al 5 %-100 % en agua). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros (relación 75:25) de (4*S*)-4-(5-benciloxi-1-hidroxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (210 mg, 49 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.37 – 7.28 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.16 – 3.55 (m, 5H), 3.49 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 1.74 – 1.62 (m, 3H), 1.62 – 1.55 (m,4H), 1.53 – 1.44 (m, 14H). ESI-MS m/z calc. 393.2515, se encontró 394.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: (4*S*)-4-(5-benziloxi-1-metoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió NaH (en aceite mineral) (25 mg, 0.6251 mmol) a una solución de (4*S*)-4-(5-benciloxi-1-hidroxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (175 mg, 0.3455 mmol) y yoduro de metilo (200 mg, 0.0877 ml, 1.4091 mmol) en DMF (3.7 ml) a 0 °C bajo atmósfera de nitrógeno. La solución se agitó bajo nitrógeno durante 30 minutos, luego se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Se añadió más NaH (en aceite mineral) (23 mg, 0.5751 mmol) a 0 °C seguido de más yoduro de metilo (450 mg, 0.1974 ml, 3.1704 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 20 minutos y después a temperatura ambiente durante 16 horas. La reacción se enfrió a 0 °C, se inactivó con agua (25 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (20 ml), salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}, gradiente: 5-100 % de MeOH en agua). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*S*)-4-(5-benciloxi-1-metoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (124 mg, 87 %) como un aceite incoloro;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) como una mezcla de diastereómeros δ 7.38 – 7.27 (m, 5H), 4.51 (s, 2H), 4.11 – 3.99 (m, 1H), 3.95 – 3.86 (m, 1.5H), 3.83 – 3.57 (m, 1H), 3.53 – 3.45 (m, 2.5H), 3.45 – 3.38 (m, 3H), 1.71 – 1.37 (solapado con impurezas, m, 21H). ESI-MS m/z calc. 407.2672, se encontró 308.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos. Método de LC I.

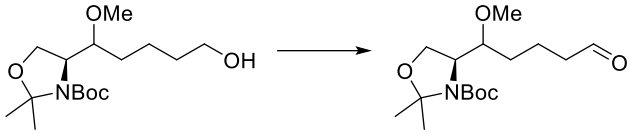
Etapa 4: (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-metoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



El nitrógeno se burbujeó a través de una solución agitada de (4*S*)-4-(5-benciloxi-1-metoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.01 g, 11.777 mmol) en MeOH seco (110 ml) durante 10 minutos, luego se añadió paladio sobre carbono (2.54 g, 5 % p/p, 1.1934 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 10 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 18 horas, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno. El nitrógeno se burbujeó a través de la mezcla durante 10 minutos, luego la suspensión se filtró a través de Celite. La torta se lavó con EtOAc (2 x 40 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para proporcionar el (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-metoxi-pentil)-2,2-

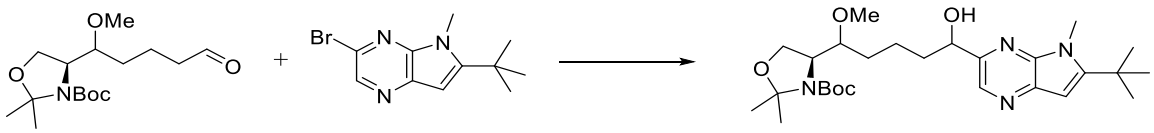
dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.02 g, 100 %) como un aceite incoloro;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.25 – 4.19 (m, 0.2H), 4.09 – 3.99 (m, 1.1H), 3.97 – 3.85 (m, 1.4H), 3.84 – 3.74 (m, 0.3H), 3.70 – 3.56 (solapado con impurezas, m, 2.6H), 3.53 – 3.37 (solapado con impurezas, m, 3.4H), 1.70 – 1.37 (m, 22H). ESI-MS m/z calc. 317.2202, se encontró 340.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.68 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (4*S*)-4-(1-metoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



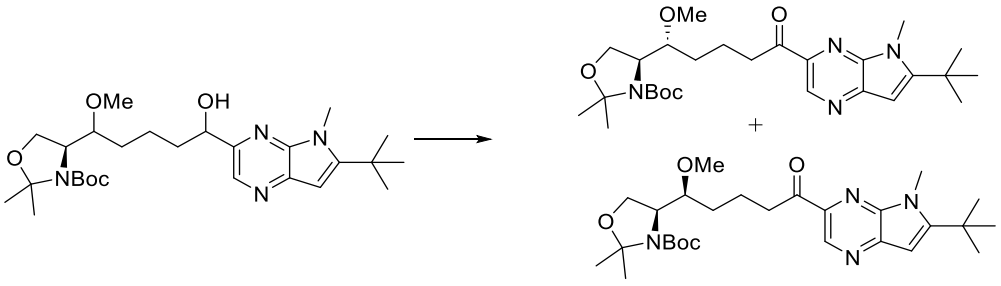
Un matraz se secó por llama y se cargó con cloruro de oxalilo (43.650 mg, 0.030 ml, 0.3439 mmol) y diclorometano anhidro (0.9 ml). La solución se enfrió hasta -78 °C y se añadió gota a gota una solución de dimetilsulfóxido (55.050 mg, 0.050 ml, 0.7046 mmol) en diclorometano anhidro (0.9 ml). La mezcla se agitó a -78 °C durante 45 minutos, en cuyo momento se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-(5-hidroxi-1-metoxi-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (60.5 mg, 0.1904 mmol) en diclorometano anhidro (0.9 ml) y la reacción se agitó a -78 °C durante 45 minutos. Se añadió trietilamina (108.90 mg, 0.15 ml, 1.0762 mmol) gota a gota y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos, luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 5 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}, Gradiente : 5 %-100 % MeCN en agua). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros y rotámeros (relación desconocida) de (4*S*)-4-(1-metoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (38.6 mg, 61 %) como un aceite de color amarillo pálido; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.82 – 9.73 (m, 1H), 4.26 – 4.18 (m, 0.1H), 4.13 – 4.07 (m, 0.1H), 4.06 – 3.97 (m, 1H), 3.96 – 3.87 (m, 1.5H), 3.83 – 3.77 (m, 0.2H), 3.68 – 3.59 (m, 0.6H), 3.54 – 3.35 (m, 3.5H), 2.55 – 2.40 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 1H), 1.76 – 1.64 (m, 1H), 1.64 – 1.35 (solapado con agua, m, 17H). ESI-MS m/z calc. 315.2046, se encontró 338.2 (M+23)+; tiempo de retención: 1.79 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-metoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (401 mg, 1.4206 mmol) en tetrahidrofurano (7.5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.69 ml de 2.08 M, 1.4352 mmol). En cuanto se completó la adición de *n*-Buli, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-(1-metoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (984 mg, 1.9156 mmol) en tetrahidrofurano (7.0 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos y se añadió MeOH (10 ml). El solvente se concentró al vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}, Gradiente: 5 % de MeCN en agua, después 45-65 % de MeCN en agua) para proporcionar después de la evaporación (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-metoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (445 mg, 57 %) como un aceite amarillo;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.53 – 8.36 (m, 1H), 6.77 – 6.55 (m, 1H), 5.00 – 4.89 (m, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 0.25H), 4.08 – 3.98 (m, 4H), 3.97 – 3.85 (m, 1.5H), 3.83 – 3.75 (m, 0.25H), 3.71 – 3.35 (m, 5H), 2.01 – 1.80 (m, 2H), 1.77 – 1.39 (solapado con agua, m, 28H). ESI-MS m/z calc. 504.3312, se encontró 505.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

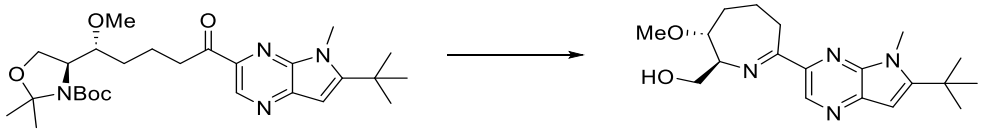
Etapa 7: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-metoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo y (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-metoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-hidroxi-1-metoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1.5779 mmol) en dicloroetano (24 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (3.38 g, 33.047 mmol). La suspensión resultante se agitó a 80 °C durante 2.5 horas. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite, la

almohadilla se lavó con DCM (2 x 40 ml) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Gradiente: MeCN al 5 % en agua, luego MeCN al 60-90 % en agua). Las fracciones deseadas se combinaron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar un aceite amarillo. El aceite se purificó por SFC preparativa (Columna Lux 5 µm, Celulosa 2, 250 x 30 mm, 51 mg/ml, 25.5 mg/inyección) para proporcionar los primeros diastereómeros (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-metoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (271 mg, 34 %) como un aceite amarillo;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.13 – 4.01 (m, 4H), 4.00 – 3.82 (m, 2H), 3.79 – 3.72 (m, 0.5H), 3.62 – 3.56 (m, 0.3H), 3.52 – 3.42 (m, 3.2H), 3.38 – 3.21 (m, 2H), 2.05 – 1.78 (m, 2H), 1.67 – 1.45 (m, 26H). ESI-MS m/z calc. 502.3155, se encontró 503.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos; y el segundo diastereómero para eluir (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-metoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (160 mg, 20 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.28 – 4.19 (m, 0.5H), 4.13 – 4.02 (m, 4.5H), 3.98 – 3.88 (m, 1H), 3.72 – 3.62 (m, 0.5H), 3.58 – 3.52 (m, 0.5H), 3.51 – 3.39 (m, 3H), 3.39 – 3.21 (m, 2H), 2.10 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.75 (m, 1H), 1.72 – 1.42 (solapado con agua, m, 26H). ESI-MS m/z calc. 502.3155, se encontró 503.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos. Método de LC I.

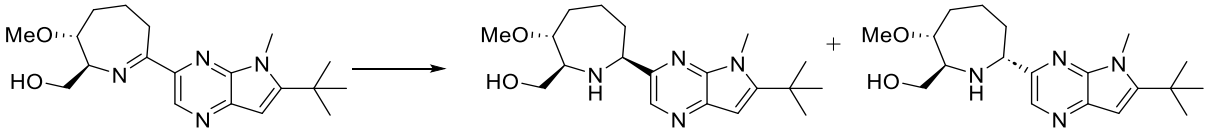
Etapa 8: [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-metoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (262 mg, 0.5207 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (4.6 ml) y agua (0.5 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (2.6 ml de 4 M, 10.400 mmol). La reacción se agitó durante 1.5 horas y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml, hasta pH = 7), seguido de agua (20 ml) y DCM (25 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener 147 mg de compuesto crudo. La capa acuosa se extrajo con Me-THF (3-20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y

se concentraron al vacío para obtener 54.8 mg del compuesto crudo. Los dos crudos se combinaron y purificaron mediante 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 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (208 mg, 100 %) como un aceite amarillo; ESI-MS m/z calc. 344,2212, se encontró 345.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.34 minutos. Método de LC I.

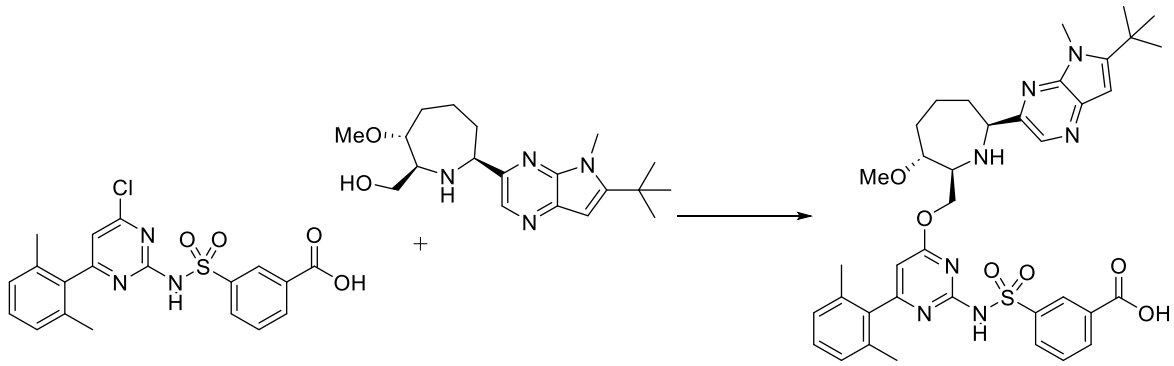
Etapa 9: [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metanol y [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metanol



A una solución de [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (195 mg, 0.4880 mmol) en diclorometano (5.6 ml) se añadió triacetilborohidruro de sodio (726 mg, 3.4255 mmol). La reacción se agitó a ta durante 2 h. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 20 a 60 % de MeCN en agua básica (tampón de bicarbonato de amonio/hidróxido de amonio pH = 10). Las fracciones deseadas para cada diastereómero se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. La fase acuosa básica resultante se extrajo con DCM (3 x 20 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar por separado, después del liofilizado, el diastereómero principal [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metanol (97.5 mg, 57 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 4.04 – 3.93 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.40 (dd, *J* = 10.3, 8.6 Hz, 1H), 3.07 – 2.99 (m, 4H), 2.98 – 2.91 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.89 – 1.70 (m, 4H), 1.63 – 1.52 (m, 1H), 1.11 (s, 9H), 2H ausente, protones lábiles. ESI-MS m/z calc. 346.2369, se encontró 347.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.36 minutos y el diastereómero menor [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metanol (37.8 mg, 22 %) como un aceite

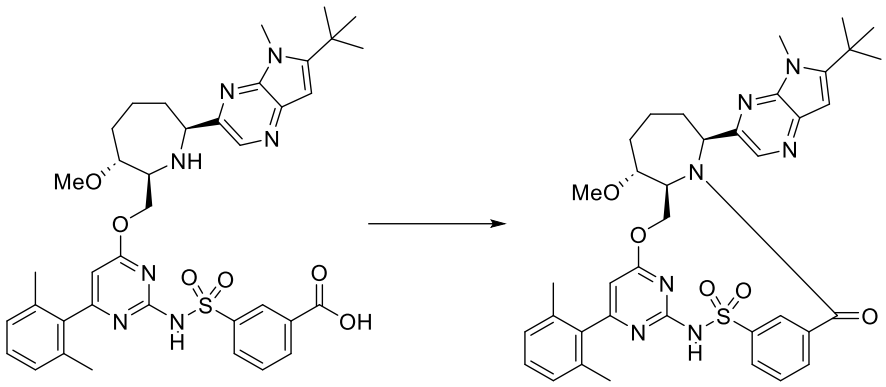
amarillo pegajoso;[1]H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.52 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 10.3, 4.6 Hz, 1H), 3.78 (dd, *J* = 11.2, 3.9 Hz, 1H), 3.61 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.18 – 3.10 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.74 – 2.66 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.99 – 1.90 (m, 1H), 1.71 – 1.62 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 1H), 1.43 – 1.31 (m, 2H), 1.26 – 1.11 (m, 2H), 1.09 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 346.2369, se encontró 347.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.46 minutos. Método de LC W.

Etapa 10: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, se combinó ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (65 mg, 0.1556 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metanol (45 mg, 0.1299 mmol) en THF (0.5 ml). Se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (75 mg, 0.7804 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con agua (1× 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 3 con la adición de HCl 1 M acuoso y se extrajo con una solución 4:1 de DCM e isopropanol (3× 50 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El sólido crudo obtenido se disolvió en 1:1 EtOAc/isopropanol (aproximadamente 3 ml) y se trituró con hexano (aproximadamente 10 ml). Los sólidos se filtraron para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (79 mg, 91 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 727.3152, se encontró 728.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos. Método de LC A.

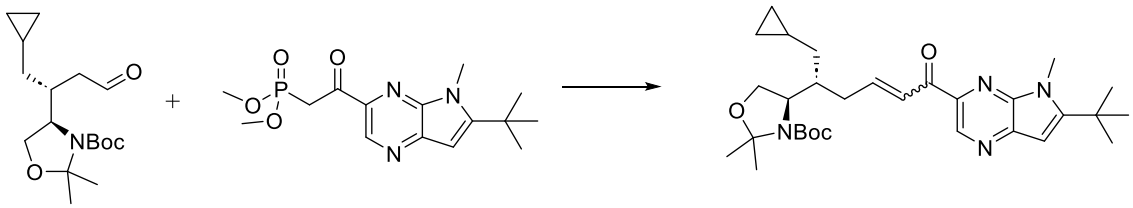
Etapa 11: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



En un matraz de fondo redondo, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (52 mg, 0.2728 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-metoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (79 mg, 0.1085 mmol) en NMP (5 ml). Tras agitar a temperatura ambiente durante 15 minutos, se añadió 4-metilmorfolina (72 µl, 0.6549 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl (2× 50 ml) y salmuera (2× 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (25-60 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-metoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (31.2 mg, 40 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.89 – 7.80 (m, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.07 (dd, *J* = 13.0, 4.4 Hz, 1H), 5.82 – 5.71 (m, 1H), 4.77 – 4.63 (m, 2H), 4.17 (s, 3H), 3.56 – 3.49 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.24 – 2.14 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 2H), 1.54 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 709.3046, se encontró 710.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos. Método de LC A.

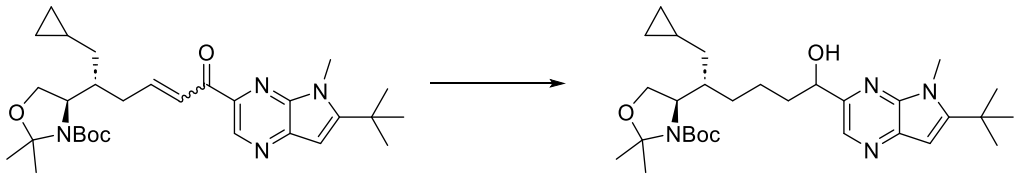
Ejemplo 61: Preparación de Compuestos 74 y 77

Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il)-2-dimetoxifosforil-etanona (1.9 g, 5.5937 mmol) en isopropanol (150 ml) se añadió carbonato de potasio (3 g, 21.707 mmol) y se dejó agitar durante 1 hora. Esta solución se añadió después a una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.45 g, 3.9577 mmol) en isopropanol (150 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y después se añadió MeTHF (75 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con MeTHF (2X50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para obtener un crudo. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un gradiente del 5 al 100 % de acetonitrilo en agua pura. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y concentraron a alto vacío para obtener (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.9 g, 77 %) como un sólido blanquecino; ESI-MS m/z calc. 524.3363, se encontró 525.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.25 minutos. Método de LC S.

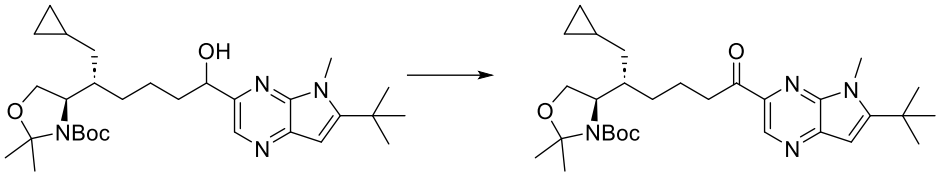
Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.9 g, 3.0563 mmol) en metanol (75 ml) se añadió hexahidrato de cloruro de cobalto (II) (70 mg, 0.2942 mmol) y la mezcla se agitó durante 20 minutos. A la mezcla se añadió $NaBH_4$ (1.1 g, 29.076 mmol) en DMF (10 ml) gota a gota. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente antes de inactivarse con agua (50 ml) lentamente a temperatura ambiente. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (75 ml), se secó sobre sulfato de sodio, y se concentró al vacío. Purificación del residuo por fase inversa (acetonitrilo en agua del 0 al 95 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a alto vacío para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g,

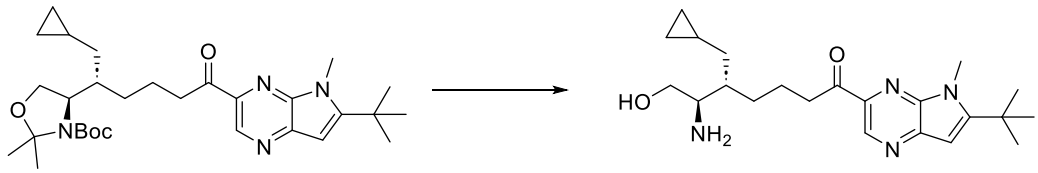
68 %) como un aceite incoloro; ESI-MS m/z calc. 528.3676, se encontró 529.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 2.0653 mmol) en DCE anhidro (60 ml) se añadió MnO_2 (activado) (3.5 g, 40.259 mmol). La suspensión se calentó a 70 °C durante 5 horas y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con DCM (25 ml). La mezcla se concentró al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 66 %) como un aceite marrón; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.21 – 3.97 (m, 4H), 3.96 – 3.88 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 1H), 3.29 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 2.22 – 2.02 (m, 1H), 1.93 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.52 (m, 12H), 1.51 – 1.41 (m, 13H), 1.39 – 1.09 (m, 5H), 0.78 – 0.65 (m, 1H), 0.54 – 0.33 (m, 2H), 0.15 - -0.10 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 526.3519, se encontró 527.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.5 minutos. Método de LC Y.

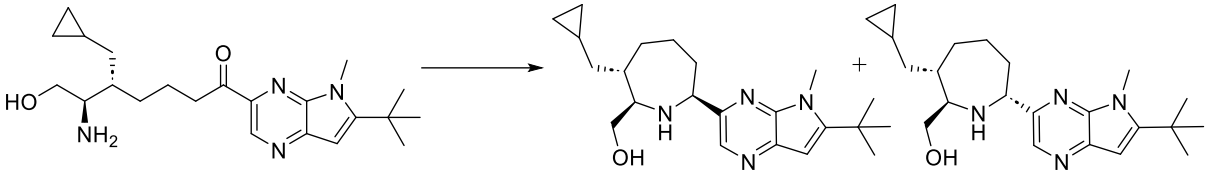
Etapa 4: (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona



Una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 1.3596 mmol) en una mezcla de HCl en dioxano (50 ml de 4 M, 200.00 mmol) y agua (15 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, después se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 5 ml) y se secaron a alto vacío para proporcionar (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-

5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona (sal de clorhidrato) (425 mg, 62 %) como una espuma amarilla; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.01 (s, 1H), 8.16 (br. S., 3H), 6.51 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.67 (m, 1H), 3.42 – 3.20 (m, 2H), 2.43 – 2.21 (m, 1H), 2.10 – 1.97 (solapado con pico de acetonitrilo, m, 1H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.57 – 1.42 (m, 10H), 1.38 – 1.27 (m, 1H), 0.79 – 0.65 (m, 1H), 0.51 – 0.34 (m, 2H), 0.21 - -0.01 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 386.2682, se encontró 387.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.38 minutos. Método de LC S.

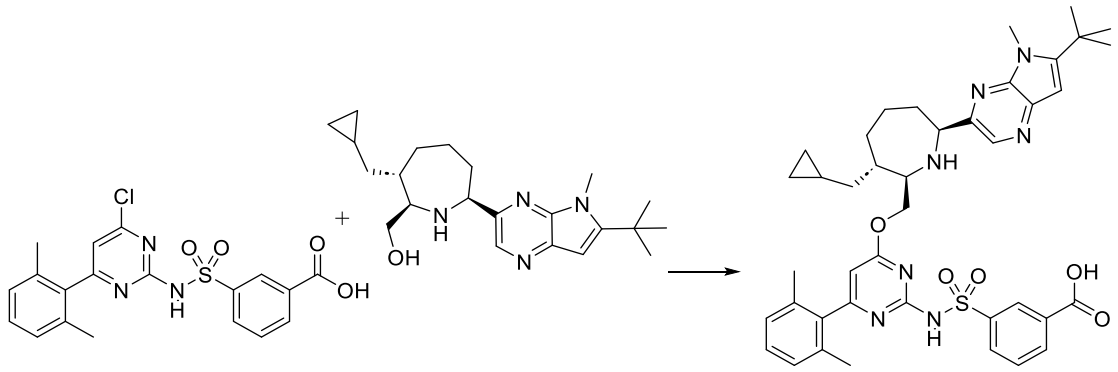
Etapa 5: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona (425 mg, 0.9280 mmol) en diclorometano anhidro (35 ml) se añadió triacetilborohidruro de sodio (985 mg, 4.6475 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el primer pico de diastereómero [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (130 mg, 37 %) como un sólido blanquecino; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 4.06 – 3.95 (m, 4H), 3.74 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.13 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.68 (td, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 2.04 – 1.93 (m, solapado con el pico de acetonitrilo, 1H), 1.92 – 1.78 (m, 3H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.59 (qd, *J* = 9.2, 5.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 9H), 1.44 – 1.34 (m, 1H), 1.16 (ddd, *J* = 13.9, 7.3, 3.9 Hz, 1H), 0.79 – 0.65 (m, 1H), 0.57 – 0.38 (m, 2H), 0.16 - -0.06 (m, 2H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 370.2733, se encontró 371.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.16 minutos y el segundo pico de diastereómero [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-

(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (125 mg, 35 %) como un sólido blanquecino; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.36 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.08 – 3.96 (m, 4H), 3.69 (dd, *J* = 10.8, 4.4 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.83 (td, *J* = 9.8, 4.4 Hz, 1H), 2.39 – 2.28 (m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.07 – 2.00 (m, solapado con pico de acetonitrilo, 1H), 1.83 – 1.70 (m, 1H), 1.69 – 1.55 (m, 2H), 1.54 – 1.42 (m, 10H), 1.36 – 1.24 (m, 1H), 1.22 – 1.12 (m, 1H), 0.78 – 0.66 (m, 1H), 0.55 – 0.39 (m, 2H), 0.13 - -0.05 (m, 2H), (2H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 370.2733, se encontró 371.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC Z.

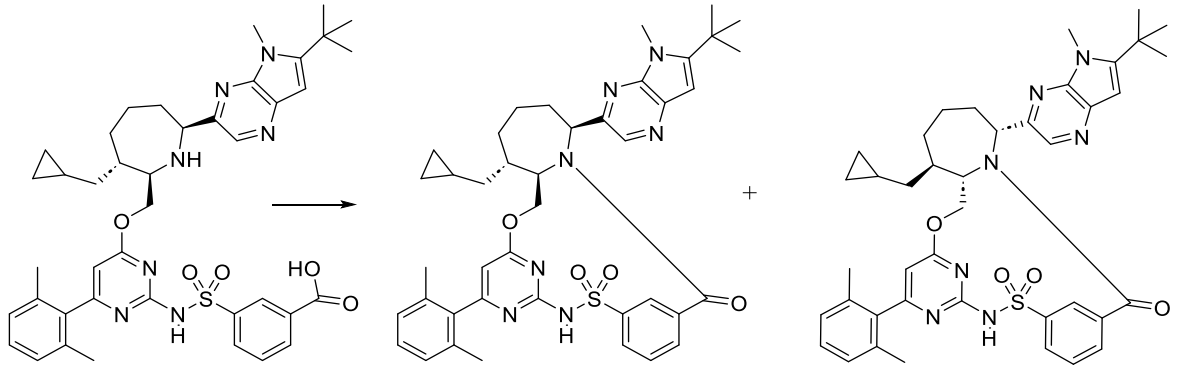
Etapa 6: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (114 mg, 0.2728 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (66.9 mg, 0.1805 mmol) se combinaron en un vial y se disolvieron en THF (875 µl) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (112 mg, 1.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 3 h. Se añadieron otros 3 equivalentes de base y se continuó la reacción durante 1 h más. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M (1 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. El crudo se llevó a la siguiente etapa como ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (170.8 mg, 120 %). ESI-MS *m/z* calc. 751.35156, se encontró 752.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.26 minutos. Método de LC A.

Etapa 7: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 74), y (4*R*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-

(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 77)



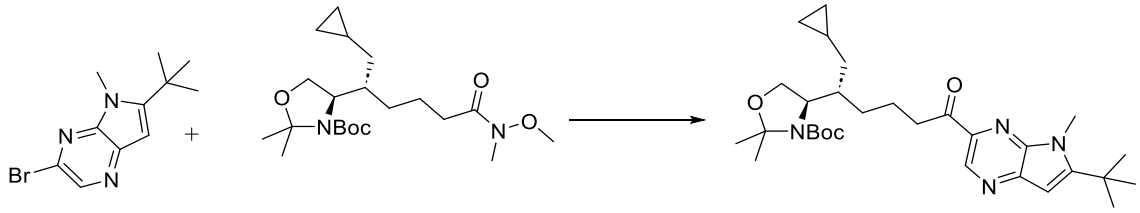
Bajo nitrógeno el ácido 3-[[4-[[7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (179 mg, 0.2270 mmol), que se azeotropó 2 veces con tolueno, se disolvió en NMP (6 ml) y se añadió TsCl (172.5 mg, 0.9048 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación se añadió NMM (150 µL, 1.364 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se neutralizó con HCl (1 M) (1 ml) y se diluyó con EtOAc. Las capas orgánicas se recogieron, se secaron sobre sulfato de magnesio y se concentraron. El material crudo se purificó mediante HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 30 min) para dar (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona impura como un sólido amarillo (33.5 mg, 19 %). ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.79 minutos. Método de LC B. La SFC quiral reveló la presencia de aproximadamente un 20 % de un isómero enantiomérico que se separó posteriormente.

(4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona impura (33 mg, 0.04316 mmol) se sometió a SFC quiral utilizando una columna ChiralPak AS (21.2 x 250 mm; 5 µm) a 40 °C, una fase móvil (modo isocrático) constituida por 48 % de MeOH + 20 mM de NH_3, con un flujo de 70 ml/min, un volumen de inyección de 500 µL (concentración de la solución 10.2 mg/ml en metanol), una presión de salida de 192 bares y una longitud de onda de detección de 210 nm. Las fracciones recogidas proporcionaron el pico 1 puro (el primero en eluir) y una mezcla

que contenía el pico 2, que se purificó de nuevo mediante cromatografía flash sobre gel de sílice (4 g, DCM: MeOH (0-10 %)). Se recogieron fracciones puras del pico 1 y se concentraron para proporcionar como una sal de amonio blanca (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (sal de amonio) (12.3 mg, 54 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.96 – 5.83 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.54 – 4.44 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.38 – 2.28 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.00 – 1.92 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 2H), 1.55 (br s, 9H), 1.25 (s, 1H), 1.19 – 1.10 (m, 1H), 1.04 – 0.98 (m, 1H), 0.41 – 0.33 (m, 1H), 0.29 – 0.18 (m, 2H), -0.18 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC A. Fracciones puras del pico 2 dieron tras cromatografía rápida, como sólido blanco, (4*R*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (2.4 mg, 25 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.22 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.47 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.94 – 5.83 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 2.38 – 2.29 (m, 1H), 2.25 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 5H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 1.26 (s, 1H), 1.17 – 1.09 (m, 1H), 1.05 – 0.99 (m, 1H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.36 (s, 1H), 0.30 – 0.18 (m, 2H), -0.16 - -0.27 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 62: Preparación alternativa del Compuesto 74

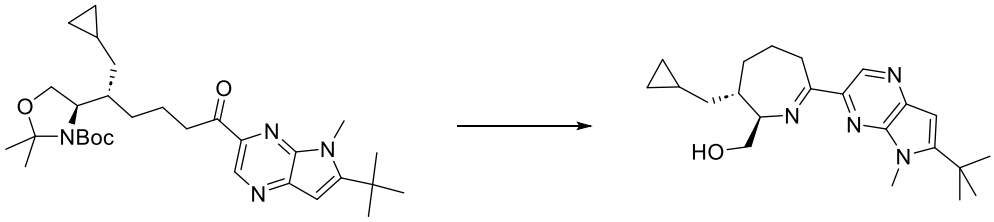
Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



En atmósfera de nitrógeno, en un matraz de fondo redondo de 500 ml equipado con una sonda de temperatura interna, se añadió *n*-BuLi en hexanos (16.5 ml de 2.5 M, 41.25 mmol) a una solución

de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (10.34 g, 38.56 mmol) en THF (130 ml) a -78 °C, a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -67 °C (durante 6 min). Después de 10 min, se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.94 g, 27.45 mmol) en tetrahidrofurano (45 ml), a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -67 °C (durante 10 min). Cuando se completó la adición, se retiró el baño frío y se dejó que la reacción se calentara gradualmente hasta 7 °C, momento en el que se añadió de golpe cloruro de amonio acuoso (100 ml de 18 % p/p, 336.5 mmol). La fase orgánica se separó de la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo, además, con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron. El material crudo se disolvió en un volumen mínimo de metanol y luego se purificó mediante cromatografía de fase inversa utilizando una columna C_{18} y un eluyente gradiente de 40 % a 100 % de acetonitrilo en agua). Después de la evaporación de los solventes, el residuo se tomó en dioxano que se evaporó (corrida de operación 2 x). El secado al vacío proporcionó (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (13.9 g, 89 %) como una resina gruesa (92.4 % de pureza en peso, contiene 7.6 % en peso de dioxano). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.11 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 4H), 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.82 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.29 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.65 (m, 1H), 1.62 - 1.60 (m, 1H), 1.56 - 1.51 (m, 10H), 1.52 - 1.40 (m, 13H), 1.37 - 1.24 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 1H), 0.78 - 0.65 (m, 1H), 0.52 - 0.43 (m, 1H), 0.43 - 0.34 (m, 1H), 0.08 - 0.02 (m, 1H), -0.01 - -0.09 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 526.3519, se encontró 527.76$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Método de LC A.

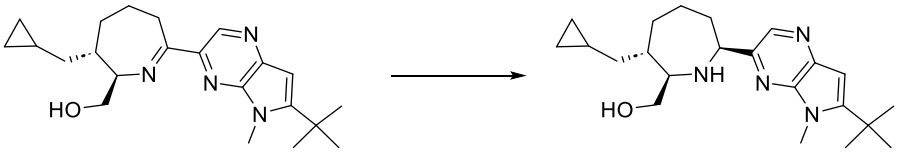
Etapa 2: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



Se añadió ácido clorhídrico (50 ml de 4 M, 200.0 mmol) (4 M en dioxano) a una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (13.9 g, 24.38 mmol) en dioxano (100 ml) y agua

(1.5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El solvente se eliminó al vacío. Se añadió difoxano (50 ml) y se evaporó (operación repetida dos veces). Después, el residuo se disolvió en acetonitrilo (200 ml) y se concentró para dar un sólido espumoso amarillo [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (11.7 g, 100 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.10 (s, 1H), 8.13 (s, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.20 (s, 3H), 3.96 - 3.86 (m, 1H), 3.84 - 3.73 (m, 1H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.42 - 3.24 (m, 2H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.75 - 1.62 (m, 2H), 1.58 (s, 9H), 1.50 - 1.39 (m, 1H), 1.37 - 1.24 (m, 1H), 0.77 - 0.61 (m, 1H), 0.50 - 0.32 (m, 2H), 0.17 - 0.03 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 368.2576, se encontró 369.51$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.28 minutos. Método de LC A.

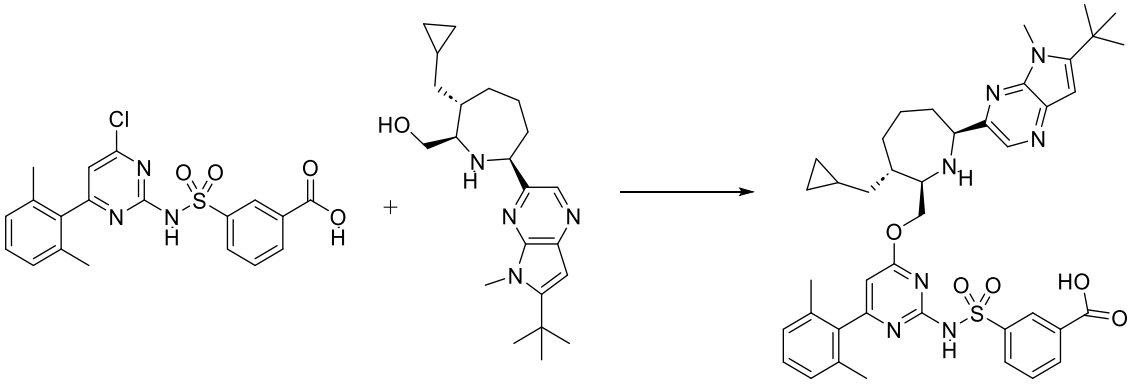
Etapa 3: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol



Se añadió acetonitrilo anhidro (140 ml) a [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol sólido (sal de clorhidrato) (11.7 g, 24.27 mmol), lo que dio como resultado la suspensión heterogénea de un aceite. La mezcla se aspersó con nitrógeno durante 5 minutos. Se añadió [[(1*R*,2*R*)-2-amino-1,2-difenil-etil]-(p-toilsulfonil)amino]-cloro-rutenio;1-isopropil-4-metil-benceno (231 mg, 0.3631 mmol) seguido de trietilamina (10 ml, 71.74 mmol) lo que dio como resultado una suspensión de sólidos. Se añadió ácido fórmico (2.8 ml, 74.22 mmol) y la mezcla se agitó a 45 °C (temperatura interna) durante 14 h. La reacción se agitó luego en un baño con hielo durante una hora. El sólido resultante se filtró y se lavó con un pequeño volumen de acetonitrilo frío para dar un primer cultivo de sólido blanco (3.45 g) principalmente constituido por una sal de trietilamina HCl. Se produjo precipitación adicional en el filtrado en frío al rayar el interior del matraz con una espátula. La suspensión se agitó en un baño de hielo durante algunas horas, y el sólido se filtró y se lavó con acetonitrilo frío para dar un cultivo diferente de sólido tostado (7.75 g) que contenía el producto esperado. Este sólido se disolvió en DCM (150 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), NaOH 1 N acuoso (40 ml), se secó sobre sulfato de sodio y los solventes se evaporaron para dar un sólido. El sólido se disolvió en una mezcla de THF tibio (20 ml) y 2Me-THF (50 ml) y los solventes se evaporaron para dar un sólido de color canela [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-

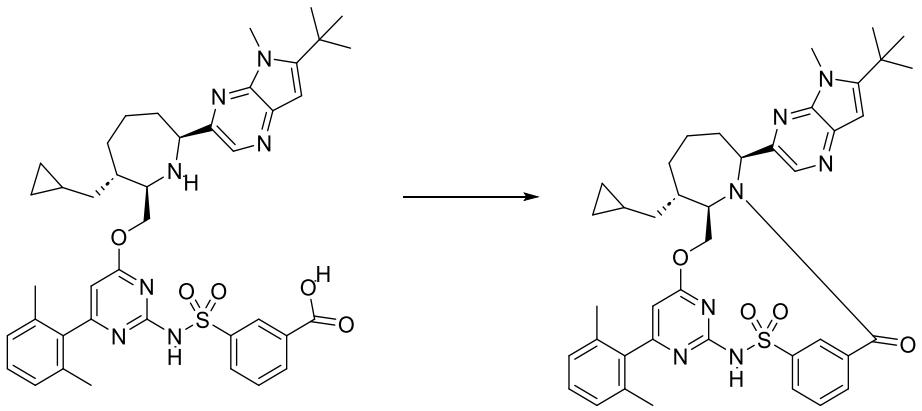
(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (7.47 g, 82 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.04 - 3.94 (m, 4H), 3.73 (dd, *J* = 10.3, 4.1 Hz, 1H), 3.33 (amplia s, 1H), 3.12 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.67 (td, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.63 (m, 5H), 1.63 - 1.54 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.44 - 1.32 (m, 1H), 1.24 - 1.10 (m, 1H), 0.77 - 0.65 (m, 1H), 0.56 - 0.39 (m, 2H), 0.14 - 0.05 (m, 1H), 0.04 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 370.27325, se encontró 371.55(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. Método de LC A.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (136.5 mg, 0.3267 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (121.1 mg, 0.3268 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (2.0 ml) seguido de la adición de NaO*t*-Bu (158.7 mg, 1.651 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (201 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 751.35156, se encontró 752.3(M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC N.

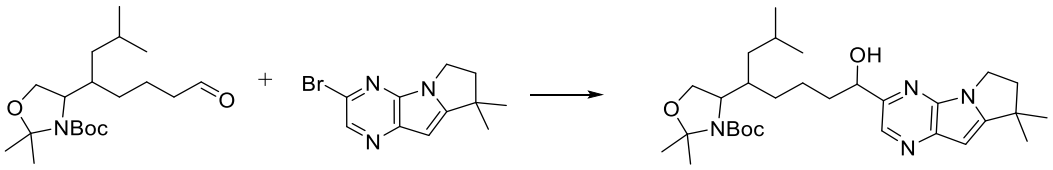
Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 74)



El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (201 mg, 0.2549 mmol) se disolvió en NMP (4.1 ml) y acetona (8.1 ml). Se añadió TsCl (148.8 mg, 0.7805 mmol) seguido de NMM (0.17 ml, 1.546 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones puras se extrajeron con EtOAc (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (82.0 mg, 42 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.94 - 5.84 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.42 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (m, 7H), 2.00 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.82 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.18 - 1.08 (m, 1H), 1.05 - 1.02 (m, 1H), 0.39 - 0.31 (m, 1H), 0.31 - 0.17 (m, 2H), -0.16 - -0.29 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 733.341, se encontró 734.6$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 63: Preparación de Compuestos 78 y 79

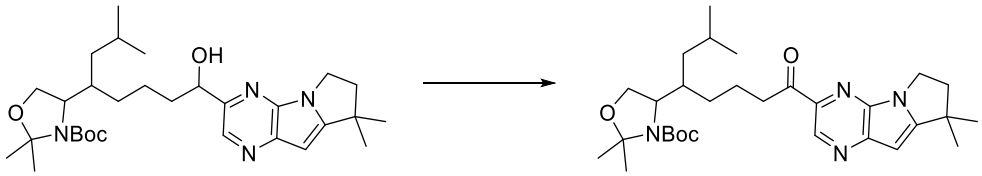
Etapa 1: (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6H,7H,8H-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-8-hidroxi-2-metiloctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico



rac-4*R*,1*S* *rac*-4*R*,4*S*

A una solución de 3-bromo-8,8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizina (550 mg, 2.0377 mmol) en THF (14 ml) se añadió lentamente a -100 °C *n*-BuLi (en hexano) (0.85 ml de 2.5 M, 2.1250 mmol) y la reacción se agitó durante 1 min. Después se añadió gota a gota a -100 °C una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (850 mg, 2.0162 mmol) en THF (5 ml). Tras 5 min a -100 °C se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (20 ml) y EtOAc (25 ml). La mezcla se dejó calentar hasta ta durante 25 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 35 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 5-100 % MeCN en agua). Los volátiles se eliminaron parcialmente bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para obtener (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-8-hidroxi-2-metiloctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (520 mg, 48 %) como un sólido tostado. ESI-MS m/z calc. 528.3676, se encontró 529.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.45 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.33 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.88 (br d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 4.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.03 – 3.74 (m, 3H), 3.56 – 3.40 (m, 1H), 2.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.12 – 1.74 (m, 3H), 1.70 – 0.97 (solapado con agua, m, 28H), 0.91 – 0.79 (m, 6H). Método de LC O.

Etapa 2: (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-2-metil-8-oxooctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico

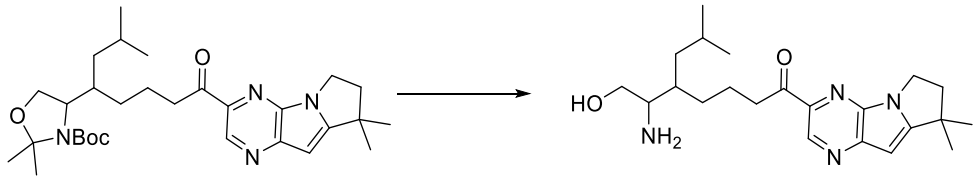


rac-4*R*,4*S* *rac*-4*R*,4*S*

A una solución de (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-8-hidroxi-2-metiloctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (520 mg, 0.9825 mmol) en DCE anhidro (52 ml) se añadió MnO_2 (activado) (2 g, 19.554 mmol). La suspensión se

calentó a 70 °C durante 1.5 horas y después la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con DCM (55 ml). La mezcla se concentró al vacío para obtener (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-2-metil-8-oxooctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico crudo (470 mg, 90 %) como un semisólido amarillo; ESI-MS m/z calc. 526.3519, se encontró 527.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.66 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.09 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.32 (br t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 4.11 – 3.98 (m, 1H), 3.98 – 3.89 (m, 1H), 3.88 – 3.78 (m, 1H), 3.31 – 3.14 (m, 2H), 2.48 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.22 – 1.03 (solapado con agua, m, 29H), 0.97 – 0.89 (m, 3H), 0.87 – 0.81 (m, 3H). Método de LC O.

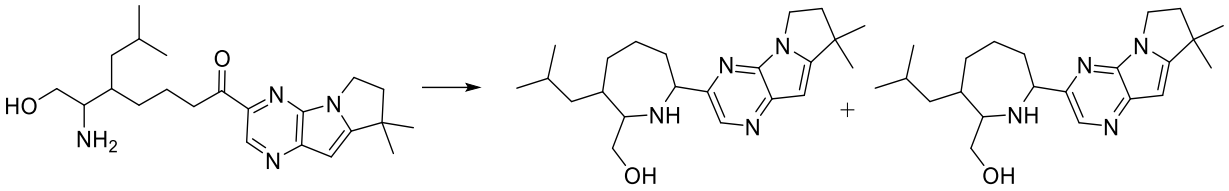
Etapa 3: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxietil]-1-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-7-metiloctan-1-ona racémica



rac-4*R*,4*S* *rac*-5*S*,1*R*

A una solución agitada de (4*R*)-4-[(4*S*)-8-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-2-metil-8-oxooctan-4-il]-2,2-dimetil-1,3-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo racémico (470 mg, 0.8807 mmol) en una mezcla de dioxano (12 ml) y agua (6.5 ml) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno en dioxano (20 ml de 4 M, 80.000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, y después se concentró bajo presión reducida. El agua residual se coevaporó con agua (3 x 5 ml) y acetonitrilo (5 x 10 ml), luego se secó al alto vacío para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxietil]-1-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-7-metiloctan-1-ona racémica cruda (sal de clorhidrato) (436 mg, 100 %) como un semisólido naranja que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 386.2682, se encontró 194.2 $(M-192)^+$; tiempo de retención: 1.92 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.91 (s, 1H), 7.88 (br s, 3H), 6.52 (s, 1H), 6.49 – 5.79 (m, 3H), 4.32 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.67 – 3.59 (m, 2H), 3.21 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.13 – 3.06 (m, 1H), 2.44 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.71 – 1.57 (m, 3H), 1.44 (s, 6H), 1.42 – 1.22 (m, 3H), 1.13 – 1.04 (m, 1H), 0.86 (dd, *J* = 6.6, 3.9 Hz, 6H). Método de LC O.

Etapa 4: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metanol racémico y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-{8.8-dimetil-6H,7H,8H-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metanol racémico



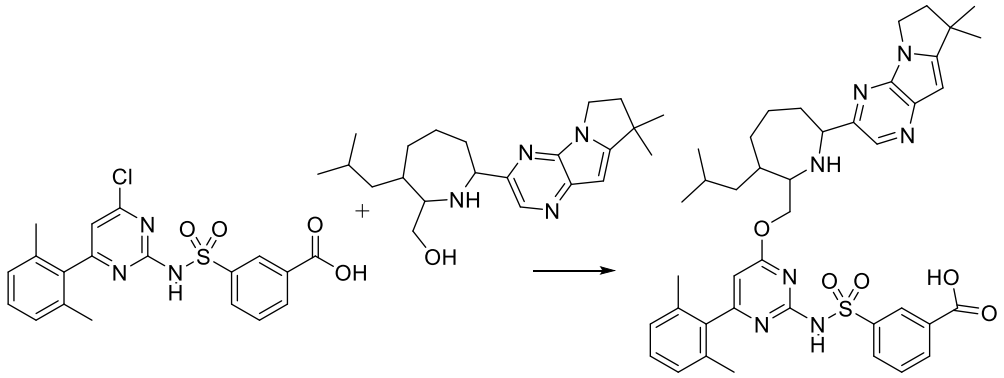
rac-5*S*,1*R* *rac*-2*R*,3*S*,7*S* *rac*-2*R*,3*S*,7*R*

A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxietil]-1-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-7-metiloctan-1-ona racémica (sal de clorhidrato) (436 mg, 0.8783 mmol) en diclorometano anhidro (70 ml) se añadió triacetilborohidruro de sodio (940 mg, 4.4352 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3.5 horas y luego se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (60 ml) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 60 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (70 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 5 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el primer compuesto eluyente se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto impuro. Las fracciones que contenían el segundo compuesto de elución se concentraron bajo presión reducida y se liofilizaron para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metanol racémico (64 mg, 18 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 3.89 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 3.52 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.59 (td, *J* = 9.5, 4.2 Hz, 1H), 2.21 – 2.12 (m, 1H), 1.86 – 1.74 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 5H), 1.35 – 1.08 (m, 4H), 1.02 – 0.92 (m, 8H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 370.2733, se encontró 371.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.82 minutos. Método de LC 1A.

El primer compuesto eluido impuro se repurificó por cromatografía de fase inversa (C_{18} columna. Gradiente: 5-100 % de MeCN en agua básica (amoniaco bicarbonato/amoniaco hidróxido amortiguador pH = 10). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida, el residuo se coevaporó con agua (2x 4 ml) y se liofilizó para proporcionar racémico-[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-

pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metanol (72 mg, 22 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 3.87 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.73 – 3.67 (m, 2H), 3.11 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.51 (td, *J* = 9.4, 4.0 Hz, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.92 – 1.81 (m, 1H), 1.71 – 1.54 (m, 4H), 1.53 – 1.32 (m, 4H), 1.31 – 1.22 (m, 1H), 1.20 – 1.10 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H), 0.94 – 0.83 (m, 4H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 370.2733, se encontró 371.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 5.65 minutos. Método de LC 1A.

Etapa 5: Ácido 3-[(4-{[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8,8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metoxi}-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il)sulfamoil]benzoico racémico

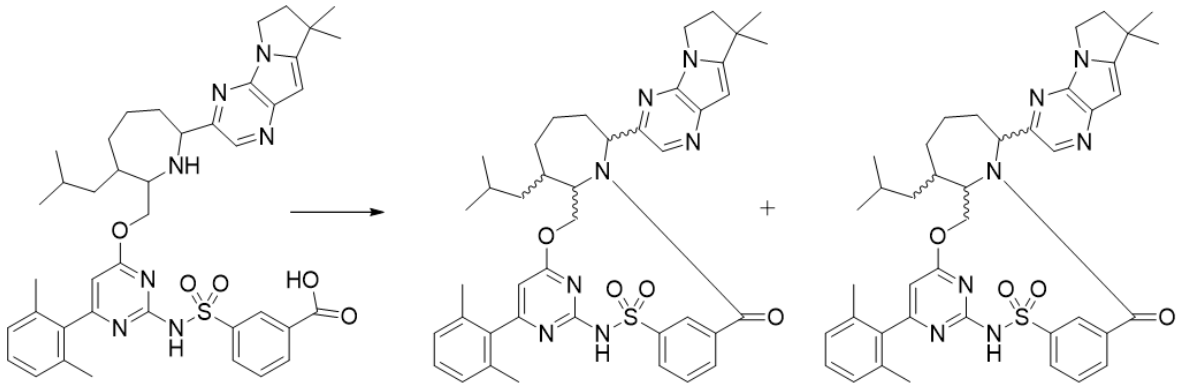


rac-2*R*,3*S*,7*S* *rac*-2*R*,3*S*,7*S*

El ácido 3-[[4-Cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (74.4 mg, 0.1780 mmol) y el ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metanol racémico (60 mg, 0.1619 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1 ml) seguido de la adición de *terc*-butóxido de potasio (109 mg, 0.9714 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 17 horas a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido racémico-3-[(4-{[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metoxi}-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il)sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (144 mg, 61 %) ESI-MS *m/z* calc. 751.35156, se encontró 752.445 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.013 minutos. Método de LC N.

Etapa 6: 4-{8.8-Dimetil-6H,7H,8H-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-14-(2,6-dimetilfenil)-8-(2-metilpropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetraazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12(24),13,15,19,21-hexaen-2,18,18-triona, (4*S*,8*S*,9*R*) o configuración (4*R*,8*R*,9*S*),

enantiómero 1 (Compuesto 78), y 4-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-14-(2,6-dimetilfenil)-8-(2-metilpropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetraazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12(24),13,15,19,21-hexaen-2,18,18-triona, configuración (4*R*,8*R*,9*S*) o (4*S*,8*S*,9*R*), enantiómero 2 (Compuesto 79)



rac-2*R*,3*S*,7*S*

enantiómero 1
4*S*,8*S*,9*R* o 4*R*,8*R*,9*S*

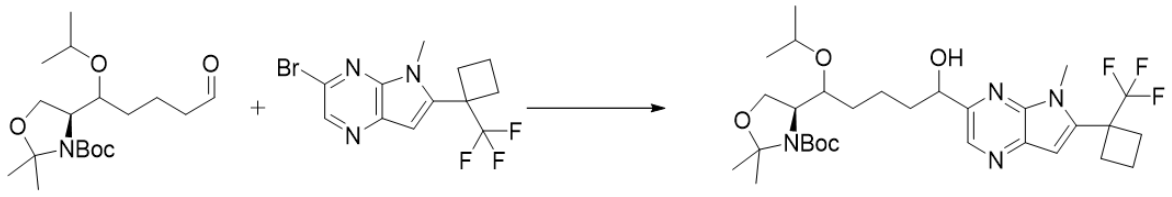
enantiómero 2
4*R*,8*R*,9*S* o 4*S*,8*S*,9*R*

El ácido 3-[(4-{[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-3-(2-metilpropil)azepan-2-il]metoxi}-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il)sulfamoil]benzoico racémico (sal de clorhidrato) (144 mg, 0.09863 mmol) se disolvió en NMP (2.0 ml) y se añadió TsCl (80.6 mg, 0.4228 mmol). La reacción se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente. Después de 10 minutos, se añadió NMM (59.9 mg, 0.5922 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 2 horas y se purificó por cromatografía preparativa de HPLC de fase inversa ((20-80 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM) durante 20 min) que dio (4*S*,8*S*,9*R*)-4-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-14-(2,6-dimetilfenil)-8-(2-metilpropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetraazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12(24),13,15,19,21-hexaen-2,18,18-triona (28.7 mg, 39 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.97 – 5.88 (m, 1H), 4.81 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.45 – 4.38 (m, 1H), 2.50 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.39 (m, 1H), 2.24 – 2.13 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.04 – 1.79 (m, 5H), 1.48 (d, *J* = 11.1 Hz, 6H), 1.30 – 1.17 (m, 3H), 0.89 – 0.82 (m, 1H), 0.69 (t, *J* = 6.1 Hz, 6H). ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.398 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.657 minutos. Los enantiómeros se separaron por SFC quiral mediante el uso de un método SFC-MS de fase normal que utiliza un Phenomenex LUX-1 (21.2 x 250 mm, 5 μm) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH isocrático al 22 % (p/NH_3 20 mM), CO_2 al 70 % a un flujo de 70 ml/min con una presión de

salida de 186 bar, longitud de onda de detección de 210 nm. Las fracciones colectadas proporcionaron dos picos mediante análisis de columna quiral. El primer pico en eluir fue el pico 1 de SFC, que se concentró para dar 4-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-14-(2,6-dimetilfenil)-8-(2-metilpropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetraazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12(24),13,15,19,21-hexaen-2,18,18-triona (sal de amonio), configuración (4*S*,8*S*,9*R*) o (4*R*,8*R*,9*S*), enantiómero 1 (8.3 mg, 11 %). ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.783 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.658 minutos. El segundo pico en eluir fue el pico 2 de SFC, que se concentró para dar 4-{8.8-dimetil-6*H*,7*H*,8*H*-pirazino[2,3-b]pirrolizin-3-il}-14-(2,6-dimetilfenil)-8-(2-metilpropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetraazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(23),12(24),13,15,19,21-hexaeno-2,18,18-triona (sal de amonio) configuración (4*S*,8*S*,9*R*) o (4*R*,8*R*,9*S*), enantiómero 2 (6.1 mg, 8 %) ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.398 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.66 minutos. Método de LC N.

Ejemplo 64: Preparación de Compuestos 82 y 83

Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

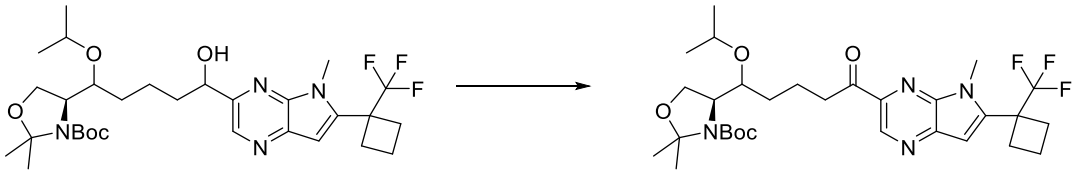


Mezcla ~90:10 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazina (300.8 mg, 0.8912 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (422 µl de 2.5 M, 1.055 mmol). En cuanto terminó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros ~90:10, el isómero mayor tiene la configuración 4*S*,1*R*) (255 mg, 0.7424 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 ml). La reacción se agitó durante 10 min y se añadió MeOH. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (40 g) mediante el uso de EtOAc al 0-100 % en hexanos en 25 minutos. El producto salió al 55 y 75 % de EtOAc en 15-25 min para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-

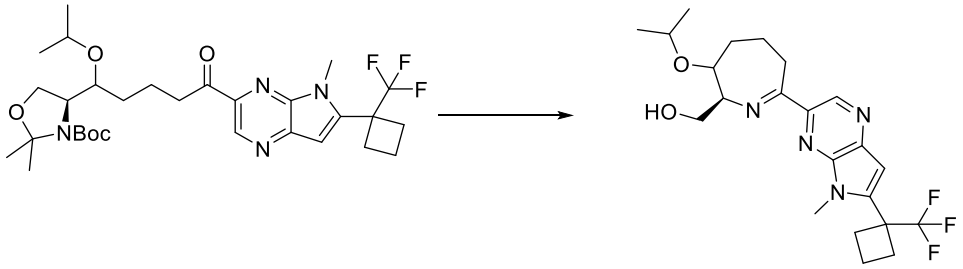
carboxilato de *terc*-butilo (235.8 mg, 53 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 598.3342, se encontró 599.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.84 minutos. Método de LC B.

Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió dióxido de manganeso (827 mg, 9.513 mmol) a una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-hidroxi-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (235.8 mg, 0.3938 mmol) en 1,2-dicloroetano (2.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 3 h. Se añadió más dióxido de manganeso (171 mg, 1.967 mmol). Tras 5 h, se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y se filtró a través de una almohadilla de celite. El filtrado se concentró bajo presión reducida. La purificación sobre gel de sílice (24 g) (0-100 %) EtOAc/hexanos durante 15 min, dio como espuma naranja (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (152 mg, 64 %) ESI-MS *m/z* calc. 596.31854, se encontró 597.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.94 minutos. Método de LC B.

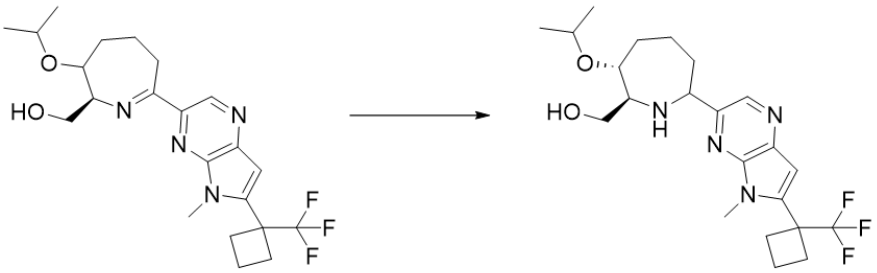
Etapa 3: [(2*S*,3*R*)-3-Isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (152 mg, 0.2547 mmol) en 1,4-dioxano (3.3 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1.2 ml de 4 M, 4.800 mmol). Se añadió una gota de agua y la reacción se agitó durante 5 h a ta. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se coevaporó con tolueno para proporcionar como un sólido amarillo [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-

b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (150.5 mg, 128 %). ESI-MS *m/z* calc. 438.22427, se encontró 439.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.32 minutos. Método de LC A.

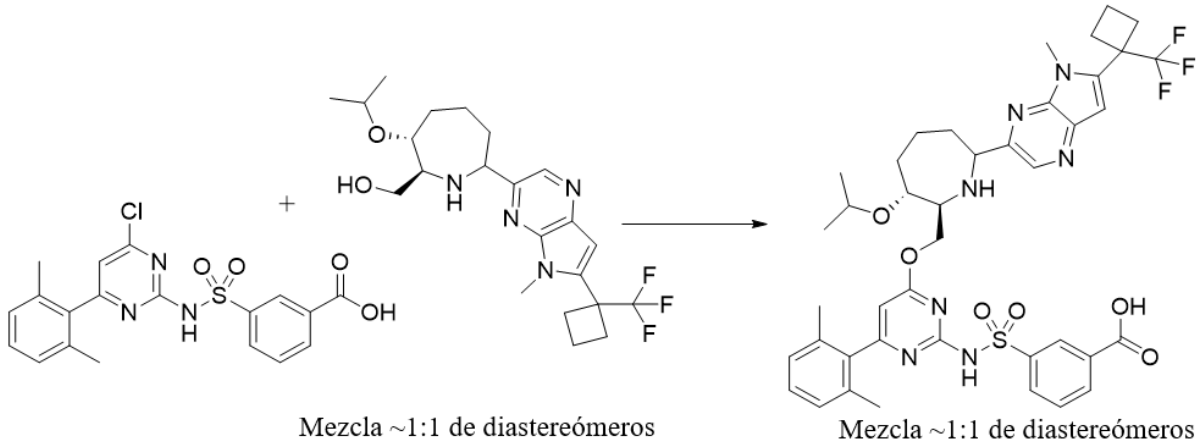
Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol



Mezcla ~1:1 de diastereómeros

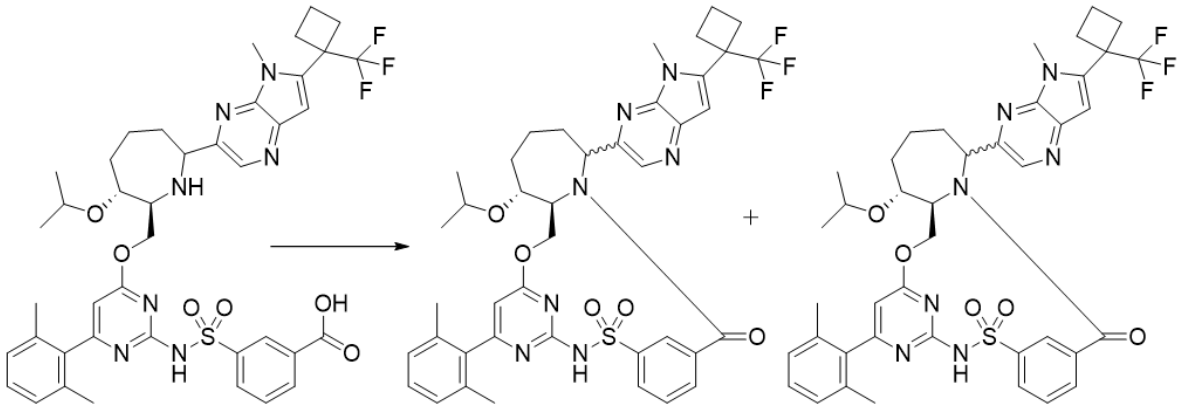
A una solución de [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (150.5 mg, 0.3261 mmol) en diclorometano (12 ml) se añadió triacetilborohidruro de sodio (560 mg, 2.642 mmol). La reacción se agitó a ta durante 3 h. Luego se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla bruta se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (24 g, elución con un gradiente de 0-10 % de MeOH en DCM). [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (73.1 mg, 97 %) se aisló como un sólido amarillo (mezcla de diastereómeros ~1:1). ESI-MS *m/z* calc. 440.2399, se encontró 441.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.53 minutos. Método de LC B.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (100 mg, 0.2393 mmol) y [(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (73.1 mg, 0.1576 mmol) se combinaron en un vial y se disolvieron en THF (920 µl) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (98 mg, 1.020 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M (1 ml). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato sódico. La mezcla se filtró y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda de diastereómeros se llevó a la siguiente etapa. Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (170 mg, 126 %). ESI-MS *m/z* calc. 821.31824, se encontró 822.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.61 minutos. Método de LC B.

Etapa 6: (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (Compuesto 82) y (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutilo]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2 (Compuesto 83)



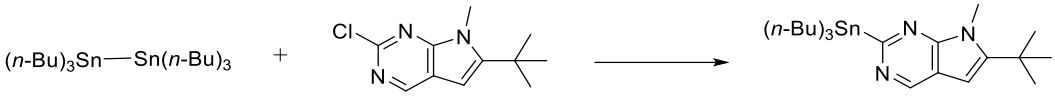
Mezcla ~1:1 de diastereómeros | Diastereómero 1 | Diastereómero 2

El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*S*,3*R*)-3-isopropoxi-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (mezcla de diastereómeros, 170 mg, 0.1980 mmol) se disolvió en NMP (3 ml) y acetona (7 ml). Se añadió TsCl (138 mg, 0.7239 mmol) seguido de NMM (192 µl, 1.746 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 20 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en DMSO/MeOH y luego se purificó por cromatografía en fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 25 min) para dar una mezcla de diastereómeros. La purificación adicional por HPLC preparativa (1-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) dio un pico temprano, diastereómero 1, (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (11.9 mg, 15 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.77 (br s, 1H), 3.56 – 3.44 (m, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.88 (br s, 2H), 2.81 – 2.70 (m, 2H), 2.46 – 2.26 (m, 3H), 2.09 (s, 7H), 1.94 – 1.83 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.96 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.89 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 803.3077, se encontró 804.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2,11 minutos; y pico tardío, diastereómero 2, (8*R*,9*S*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclobutil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-

tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (17.5 mg, 22 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.85 – 7.82 (m, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 – 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.06 – 5.95 (m, 1H), 5.86 – 5.78 (m, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.88 (s, 2H), 2.84 – 2.72 (m, 2H), 2.54 – 2.23 (m, 3H), 2.21 – 1.86 (m, 11H), 1.84 – 1.65 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 803.3077, se encontró 804.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC A.

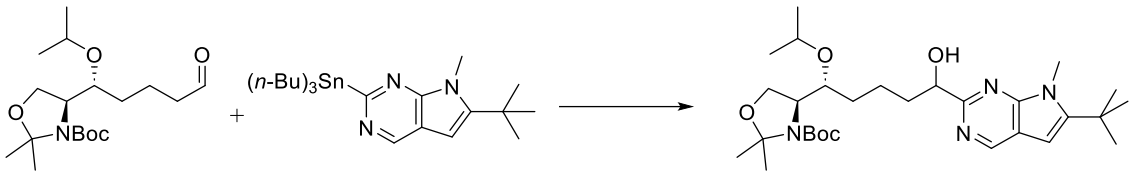
Ejemplo 65: Preparación del Compuesto 88

Etapa 1: Tributil-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)stannano



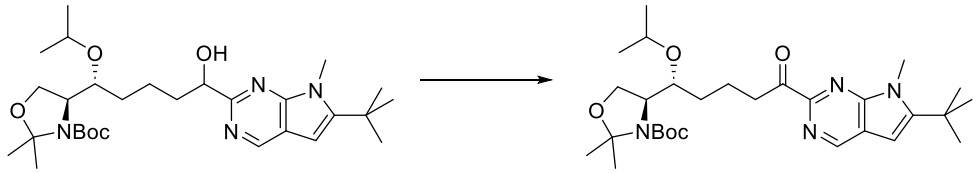
A una suspensión lavada con nitrógeno de 6-*terc*-butil-2-cloro-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidina (4.79 g, 21.263 mmol) en dioxano (75 ml) se añadió cloruro de litio (6 g, 141.53 mmol), triciclohexilfosfina (937.3 mg, 3.3424 mmol), tributil(tributiltanil)estannano (22.960 g, 20 ml, 39.579 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (956.1 mg, 1.0441 mmol). La suspensión resultante se selló en un tubo de presión y se calentó a 110 °C durante toda la noche. La suspensión se filtró a través de Celite. La torta de filtro se lavó con EtOAc (50 ml) y se añadió una solución acuosa de KF 1M (100 ml) al filtrado. La mezcla se agitó durante 30 min a ta. El precipitado resultante se filtró sobre Celite. El filtrado bifásico se transfirió a un embudo, se separaron las fases y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de KF 1M (2 x 50 ml), agua (100 ml), salmuera (100 ml) y se evaporó bajo presión reducida. El crudo se diluyó con EtOAc (50 ml) y se añadió una solución acuosa de KF 1M (50 ml). La mezcla se agitó durante 30 min a ta. El precipitado resultante se filtró sobre Celite. El filtrado bifásico se transfirió a un embudo, las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de KF 1M (2 x 50 ml), agua (50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (EtOAc gradiente 0 – 20 % en heptanos) proporcionó después de la evaporación de los volátiles tributil-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)estannano (4.08 g, 38 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 479.2322, se encontró 480.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.89 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.83 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 1.70 – 1.59 (m, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.43 – 1.32 (m, 6H), 1.23 (s, 6H), 0.90 (t, *J* = 7.3 Hz, 9H). Método de LC P.

Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



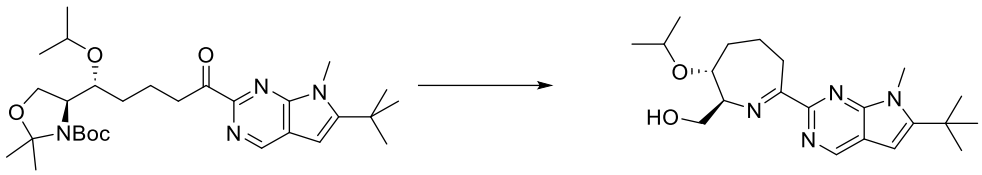
A una solución de tributil-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)estannano (271 mg, 0.5407 mmol) en THF (2.6 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (281 µl de 2.5 M, 0.7025 mmol). Después de 1 minuto, se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (204 mg, 0.5940 mmol) en THF (2.6 ml). La reacción se agitó durante 30 min y se añadió una solución de cloruro de amonio y la reacción se particionó entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 veces) y la capa orgánica se lavó con salmuera, tras lo que se secó sobre sulfato sódico. La evaporación de los solventes dio (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (316 mg, 45 %). ESI-MS *m/z* calc. 532.3625, se encontró 530.899 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC N

Etapa 3: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



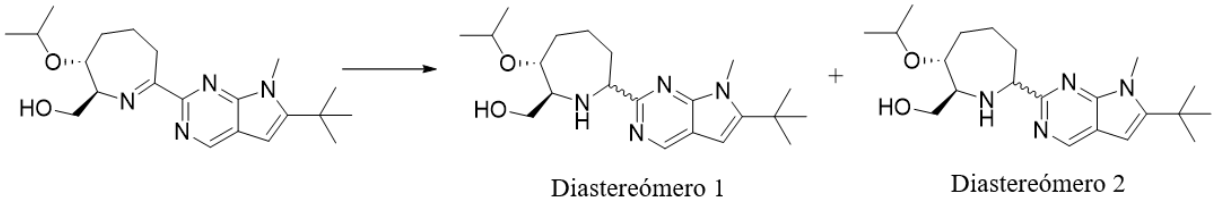
A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (316 mg, 0.3796 mmol) en dicloroetano (4.4 ml) se añadió dióxido de manganeso (647 mg, 7.442 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (2 x 50 ml). La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía rápida en gel de sílice (EtOAc al 0-100 % en hexanos durante 20 minutos)). A continuación se purificó por HPLC preparativa de fase inversa ((20-100 % acetonitrilo/agua) durante 25 min) para dar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (43.8 mg, 22 %) ESI-MS *m/z* calc. 530.3468, se encontró 531.973 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.432 minutos. Método de LC N.

Etapa 4: [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (43.8 mg, 0.08253 mmol) en una mezcla de dioxano (1.3 ml) y agua (636 µl) se añadió gota a gota una solución de cloruro de hidrógeno (2.1 ml de 4 M, 8.400 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y después se concentró hasta sequedad. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo, luego se secó a alto vacío para proporcionar [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (90.4 mg, 247 %). ESI-MS *m/z* calc. 372.25253, se encontró 373.455 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.225 minutos. Método de LC N.

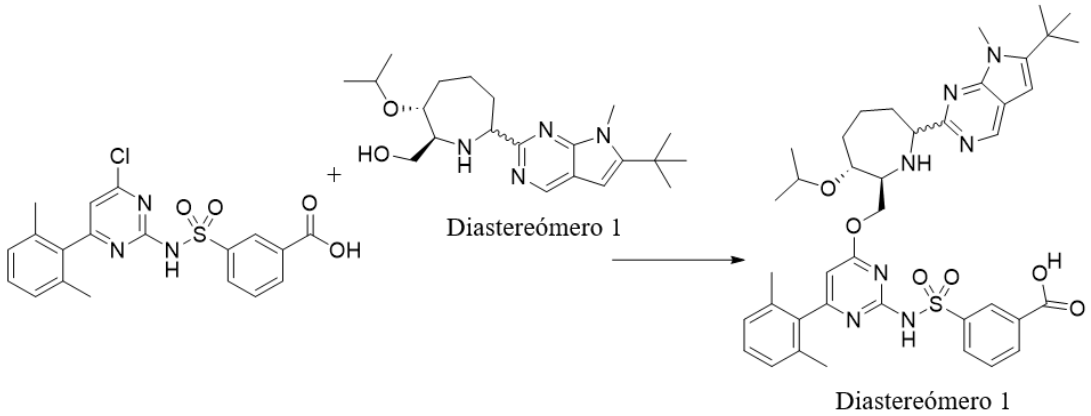
Etapa 5: [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol, diastereómero 2



A una solución de [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (90.4 mg, 0.2427 mmol) en diclorometano anhidro (4.8 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetilborohidruro de sodio (311 mg, 1.467 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (0-35 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato), diastereómero 1, pico 1 (5.2 mg, 4 %). ESI-MS *m/z* calc. 374.2682, se encontró 375.491 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.565 minutos, y [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato), diastereómero 2, pico 2 (2.3 mg, 2 %). ESI-

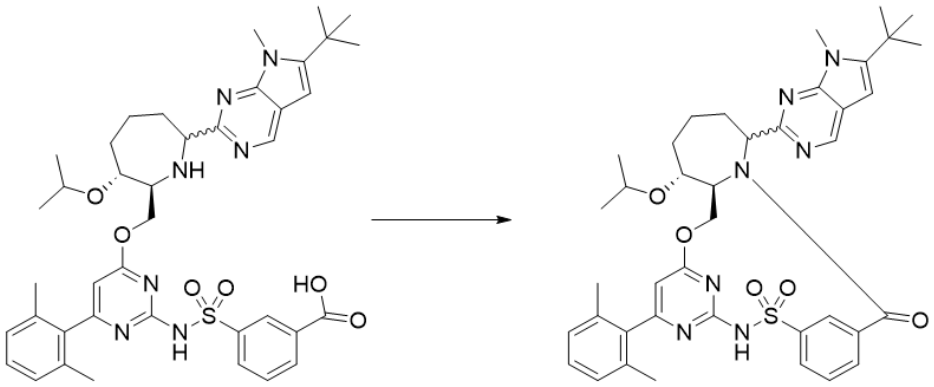
MS *m/z* calc. 374.2682, se encontró 375.436 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.618 minutos. Método de LC N.

Etapa 6: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (6.4 mg, 0.01532 mmol) y [(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (5.2 mg, 0.01151 mmol) se combinaron en un vial y se disolvieron en THF (384 µl) seguido de la adición de *terc*-butóxido de sodio (9.4 mg, 0.08377 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos a 40 °C. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (18.8 mg, 46 %) ESI-MS *m/z* calc. 755.3465, se encontró 756.572 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.093 minutos. Método de LC N.

Etapa 7: (8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona

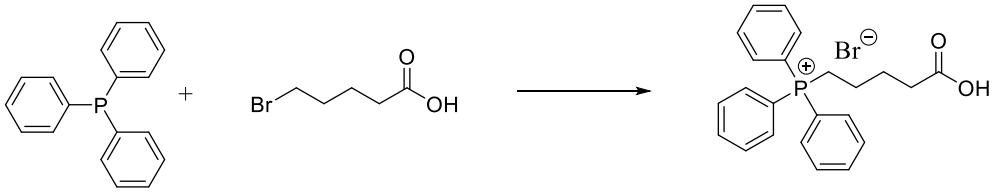


Diastereómero 1 Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (18.8 mg, 0.03635 mmol) se disolvió en NMP (576 µl) y acetona (1.2 ml) seguido de la adición de TsCl (17.3 mg, 0.09075 mmol). A continuación, se añadió NMM (33.1 mg, 0.3272 mmol), y la reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La reacción se secó bajo presión reducida para eliminar la acetona seguido de dilución con DMSO y luego cromatografía preparativa de HPLC de fase inversa ((20-70 %, acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM) durante 25 minutos) que dio (8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-7-metil-pirrolo[2,3-d]pirimidin-2-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (4.2 mg, 69 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.65 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.22 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.62 (s, 1H), 3.41 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.33 – 2.14 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 1.99 (dd, *J* = 30.4, 14.1 Hz, 5H), 1.79 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.07 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS *m/z* calc. 737.33594, se encontró 738.635 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.102 minutos. Método de LC N.

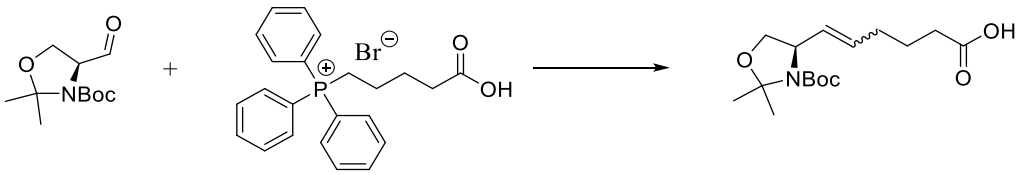
Ejemplo 66: Preparación del Compuesto 89

Etapa 1: 4-carboxibutilo(trifenil)fosfonium bromide



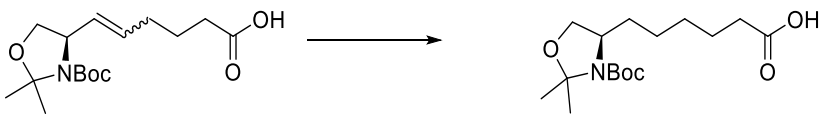
A un matraz de fondo redondo bajo atmósfera de nitrógeno que contenía ácido 5-bromopentanoico (10 g, 54.135 mmol) en MeCN (150 ml) se añadió PPh_3 (15 g, 56.618 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 48 horas. Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se suspendió en EtO_2 (200 ml). El sólido blanco resultante se filtró y se lavó con EtO_2 (3 x 100 ml). El sólido se disolvió en DCM y los volátiles se eliminaron al vacío para proporcionar 4-carboxibutil(trifenil)fosfonio bromuro (16.8 g, 69 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13.07 – 11.15 (br s, 1H), 7.94 – 7.73 (m, 15H), 3.66 – 3.56 (m, 2H), 2.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.69 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.63 – 1.50 (quin, *J* = 7.3 Hz, 2H). ESI-MS m/z calc. 363.1514, se encontró 363.1 $(M)^+$; tiempo de retención: 3.17 minutos. Método de LC X.

Etapa 2: Ácido 6-[(4*R*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hex-5-enoic



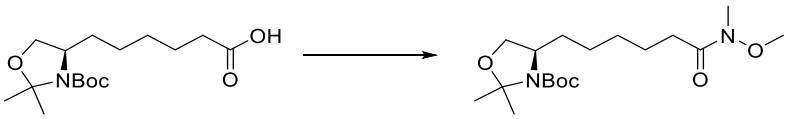
A una solución de bromuro de 4-carboxibutilo(trifenil)fosfonio (16.52 g, 35.821 mmol) en THF (50 ml) bajo atmósfera de argón a -78 °C se añadió gota a gota una solución deφMDS (95 ml de 1 M, 95.000 mmol) en THF. La mezcla se agitó durante 30 minutos lo que permitió que se calentara hasta 0 °C, momento en el que se agitó durante otra hora a temperatura ambiente. La mezcla se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió gota a gota (4*S*)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.23 g, 29.958 mmol) en THF (72 ml). La mezcla se agitó durante 30 minutos a 0 °C y 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y los volátiles se eliminaron al vacío. El producto se extrajo con EtOAc (250 ml), se lavó con agua (250 ml) y salmuera (250 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró al vacío. Purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: 0-80 % EtOAc en Heptanos) seguida de purificación por cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 5-100 % MeCN en agua básica (tampón bicarbonato amónico/hidróxido amónico pH = 10) proporcionó tras evaporación de los volátiles ácido 6-[(4*R*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hex-5-enoico (1.56 g, 17 %) como un sólido blanco. Relación *Z/E*: 88:12. ESI-MS m/z calc. 313.1889, se encontró 258.1 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos. Método de LC O.

Etapa 3: Ácido 6-[(4*R*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hexanoic



Se purgó un matraz de fondo redondo con nitrógeno y se añadió paladio sobre carbono (530 mg, 10 % p/p, 0.4980 mmol). Luego se añadió una solución de ácido 6-[(4*R*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hex-5-enoico (1.56 g, 4.9729 mmol) en MeOH (46 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos seguido de hidrógeno durante 5 minutos y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas y 30 minutos bajo atmósfera de hidrógeno. La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 minutos, se filtró a través de Celite, se lavó con MeOH (80 ml) y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. El residuo se diluyó en EtOAc (50 ml), se filtró a través de un filtro de jeringa (5.0 μm) y se evaporó al vacío para proporcionar 6-[(4*R*)-3-*terc*ácido -butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hexanoico (1.6 g, 102 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.91 – 3.82 (m, 1H), 3.79 – 3.63 (m, 2H), 2.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.67 – 1.14 (m, 23H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 315.2046, se encontró 260.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. Método de LC O.

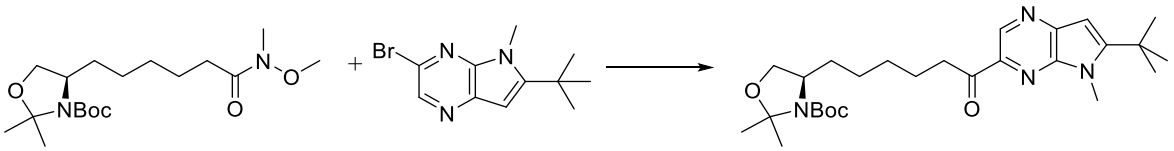
Etapa 4: (4*R*)-4-[6-[metoxi(metil)amino]-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de ácido 6-[(4*R*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]hexanoico (1.6 g, 5.0678 mmol) en DCM (16 ml) a 0 °C se añadió CDI (1.3 g, 8.0173 mmol) en porciones para mantener la temperatura de reacción por debajo de 20 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, luego se añadió trietilamina (1.3725 g, 1.9 ml, 13.496 mmol) y *N*-metoximetanotamina (sal de clorhidrato) (995 mg, 9.9965 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron DCM (100 ml) y agua (100 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa al 5 % de ácido cítrico (150 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (150 ml), agua (300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró, y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-100 % en Heptanos) produjo después de la evaporación de los volátiles (4*R*)-4-[6-[metoxi(metil)amino]-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g, 88 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.87 (dd, *J* = 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.79 – 3.66 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.35 (br t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.66 – 1.14 (m,

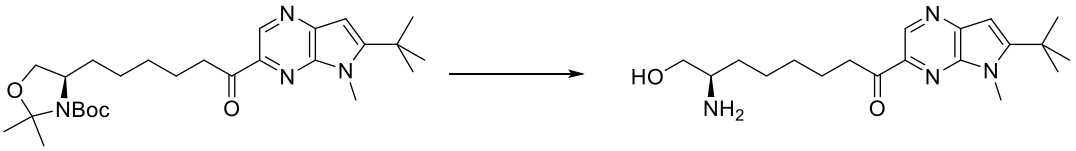
23H). ESI-MS m/z calc. 358.2468, se encontró 359.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC O.

Etapa 5: (4*R*)-4-[6-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (175 mg, 0.6102 mmol) en THF anhidro (3 ml) a -78 °C se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (0.4 ml de 2.5 M, 1.0000 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 10 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[6-[metoxi(metil)amino]-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (218 mg, 0.6075 mmol) en THF anhidro (3 ml). La reacción se agitó en el baño de hielo seco durante 40 minutos y se añadió metanol (10 ml). La reacción se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-50 % en Heptanos) seguido de purificación por cromatografía en fase inversa (Columna C_{18}. Gradiente: MeCN al 5-100 % en agua) produjo después de la evaporación de los volátiles (4*R*)-4-[6-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (155 mg, 52 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.93 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.91 – 3.83 (m, 1H), 3.81 – 3.65 (m, 2H), 3.22 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.53 – 1.43 (m, 14H), 1.37 (br d, *J* = 9.2 Hz, 16H). ESI-MS m/z calc. 486.3206, se encontró 487.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.57 minutos. Método de LC O.

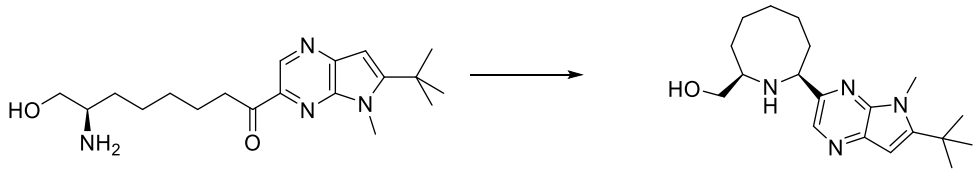
Etapa 6: (7*R*)-7-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-hidroxi-octan-1-ona



A una solución agitada de (4*R*)-4-[6-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-6-oxo-hexil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (155 mg, 0.3182 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (5.5 ml) y agua (1.4 ml) se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1 ml de 4 M, 4.0000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, luego se añadió ácido clorhídrico adicional (solución 1,4-dioxano) (1 ml de 4 M, 4.0000

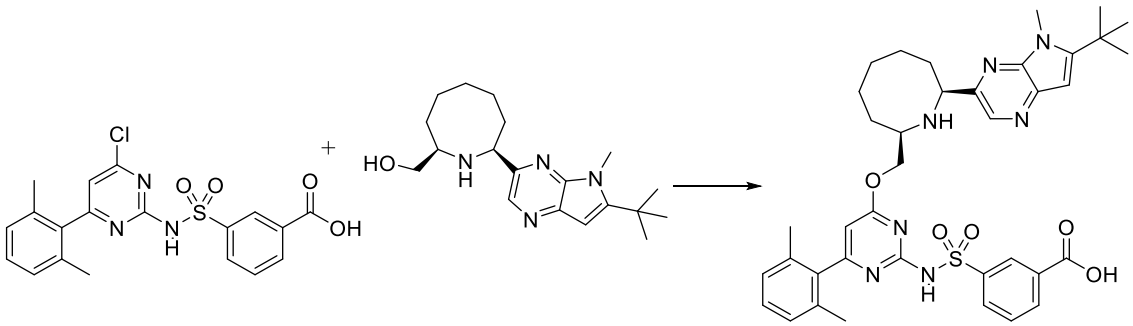
mmol), y la mezcla se agitó durante 20 horas adicionales. La mezcla se concentró bajo presión reducida y se coevaporó con acetonitrilo (2 x 2 ml). La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna C_{18}. Gradiente: MeCN al 5-100 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %) proporcionó después de la evaporación de los volátiles (7*R*)-7-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-hidroxi-octan-1-ona (93 mg, 84 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.94 (s, 1H), 8.38 (br s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.52 (dd, *J* = 11.4, 3.8 Hz, 1H), 3.36 (dd, *J* = 11.4, 6.4 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 1.74 – 1.63 (m, 2H), 1.52 – 1.47 (m, 11H), 1.47 – 1.25 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 346.2369, se encontró 347.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.65 minutos. Método de LC O.

Etapa 7: [(2*R*,8*S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metanol



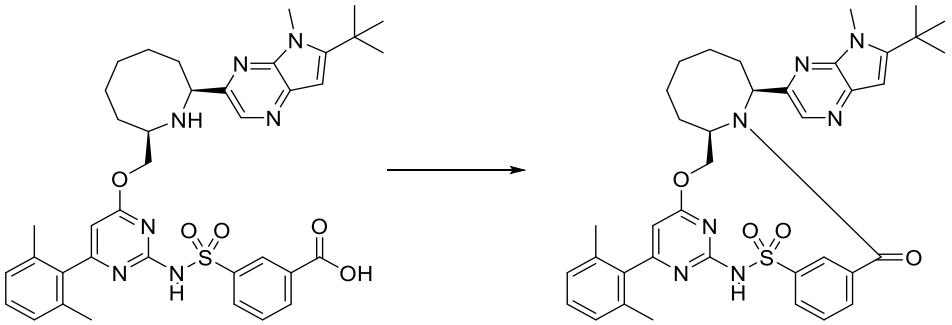
Una solución de (7*R*)-7-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-hidroxi-octan-1-ona (375 mg, 1.0813 mmol) en DCE anhidro (105 ml) con tamices moleculares se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Luego, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (241 mg, 1.1371 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 48 h y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). El medio de reacción se filtró sobre una almohadilla de celite que se lavó con DCM (2 x 50 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptanos) produjo después de la evaporación de los volátiles y liofilización [(2*R*,8*S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metanol (116.2 mg, 31 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Benzene-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.00 (dd, *J* = 8.3, 3.8 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.48 (dd, *J* = 10.1, 4.6 Hz, 1H), 3.11 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.84 – 2.76 (m, 1H), 2.05 – 1.96 (m, 1H), 1.80 – 1.64 (m, 3H), 1.62 – 1.49 (m, 2H), 1.45 – 1.18 (solapamiento con grasa, m, 4H), 1.10 (s, 10H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 330.242, se encontró 331.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.42 minutos. Método de LC W.

Etapa 8: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,8*S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (76 mg, 0.1819 mmol) y [(2*R*,8*S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metanol (50 mg, 0.1513 mmol) se combinaron en THF (0.5 ml). Se añadió *terc*-butóxido de sodio (87 mg, 0.9053 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 1 hora. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se extrajo con agua (1 × 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 6 con la adición de HCl 1 M y se extrajo con EtOAc (2× 50 ml). Las capas orgánicas finales se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*R*,*8S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (103 mg, 91 %) como un sólido ligeramente amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 711.3203, se encontró 712.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC A.

Etapa 9: (4*S*,10*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-15-(2,6-dimetilfenil)-19,19-dioxo-12-oxa-19λ^6-tia-3,16,18,25-tetrazatetraciclo[18.3,1,113,17,03,10]pentacosa-1(23),13,15,17(25),20(24),21-hexaen-2-ona

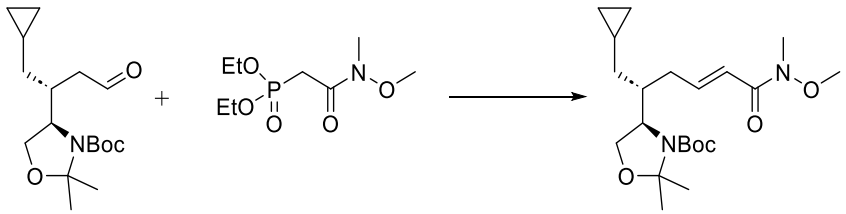


En un vial de 4 ml, el ácido 3-[[4-[[(2*R*,8*S*)-8-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)azocan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (20 mg, 0.02673 mmol) y cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (13 mg, 0.06819 mmol) se combinaron en acetona (0.8 ml) y NMP (0.4 ml), seguido de la adición de 4-metilmorfolina (18 µl, 0.1637 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2 días. Se concentró hasta aproximadamente un tercio

de su volumen bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (4*S*,10*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b*]*pirazin-3-il)-15-(2,6-dimetilfenil)-19,19-dioxo-12-oxa-19λ^6-tia-3,16,18,25-tetrazatetraciclo[18.3,1,113,17,03,10]pentacosa-1(23),13,15,17(25),20(24),21-hexaen-2-ona (4 mg, 20 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.74 (dd, *J* = 10.9, 4.2 Hz, 1H), 4.25 – 4.15 (m, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.33 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 1.98 (s, 6H), 1.94 – 1.82 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.54 – 1.50 (m, 2H), 1.28 – 1.21 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 693.30975, se encontró 694.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.96 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 67: Preparación del compuesto 93

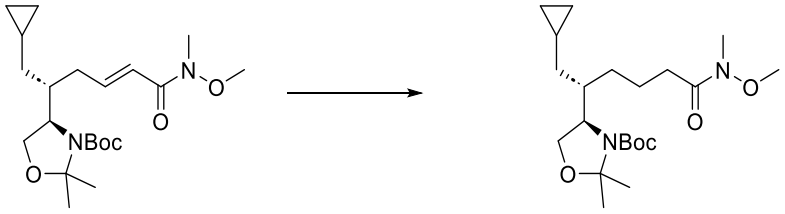
Etapa 1: (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio (suspensión en aceite) (1.31 g, 60 % p/p, 32.753 mmol) en THF seco (100 ml) se añadió 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (7.9713 g, 7 ml, 32.658 mmol) a temperatura ambiente durante 10 minutos. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 20 minutos y luego se añadió a una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.35 g, 19.371 mmol) en THF seco (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 75 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 250 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN 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 sobre sulfato de sodio, se

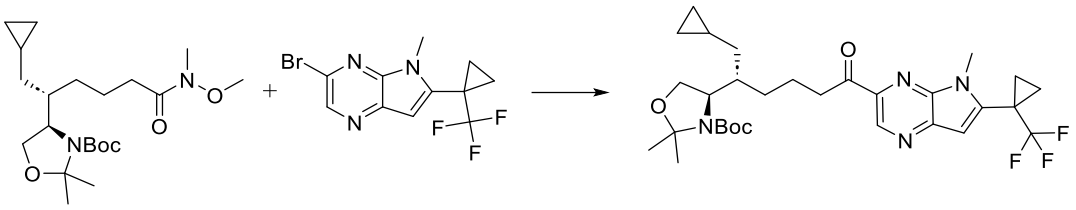
filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.5 g, 98 %) como un aceite amarillo (configuración *Z* o *E* del doble enlace desconocida). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.09 – 6.91 (m, 1H), 6.59 – 6.26 (m, 1H), 4.02 – 3.77 (m, 3H), 3.74 – 3.66 (m, 3H), 3.28 – 3.20 (m, 3H), 2.66 – 2.42 (m, 1H), 2.37 – 2.08 (m, 2H), 1.56 – 1.43 (m, 15H), 1.38 – 1.31 (m, 1H), 1.24 – 1.15 (m, 1H), 0.76 – 0.62 (m, 1H), 0.58 – 0.37 (m, 2H), 0.13 - -0.07 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 396.2624, se encontró 397.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



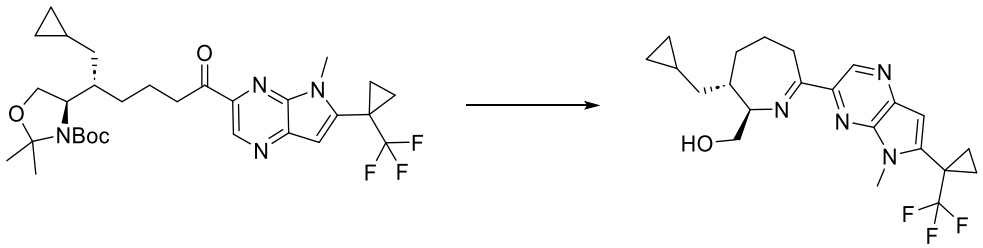
El nitrógeno se burbujeó a través de una solución agitada de (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.5 g, 18.896 mmol) en metanol seco (375 ml) durante 10 minutos, luego se añadió paladio al 10 % sobre carbón (50 % húmedo) (5.94 g, 5 % p/p, 2.7908 mmol). Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 10 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno a través de la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (500 ml) y se concentró al vacío.La mezcla cruda se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartridge, eluting with a gradient of 50 to 100 % de MeCN en agua para proporcionar después de la evaporación (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.3 g, 68 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 – 3.94 (m, 1H), 3.93 – 3.88 (m, 1H), 3.84 – 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.56 – 2.33 (m, 2H), 2.21 – 1.94 (solapado con MeCN, m, 1H), 1.79 – 1.65 (m, 2H), 1.61 – 1.54 (solapado con agua, m, 4H), 1.51 – 1.43 (m, 12H), 1.35 – 1.11 (m, 3H), 0.76 – 0.63 (m, 1H), 0.54 – 0.44 (m, 1H), 0.43 – 0.35 (m, 1H), 0.10 – 0.01 (m, 1H), 0.00 - -0.09 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 398.2781, se encontró 399.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.72 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 3: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazina (450.2 mg, 1.406 mmol) en tetrahidrofurano (7.25 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.53 ml de 2.5 M, 1.325 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (400 mg, 1.004 mmol) en tetrahidrofurano (2.85 ml). La reacción se agitó durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se añadió cloruro de amonio (8 ml). La mezcla cruda se dejó calentar a temperatura ambiente y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (446.3 mg, 77 %) como una espuma naranja. ESI-MS *m/z* calc. 578.308, se encontró 579.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos. Método de LC A.

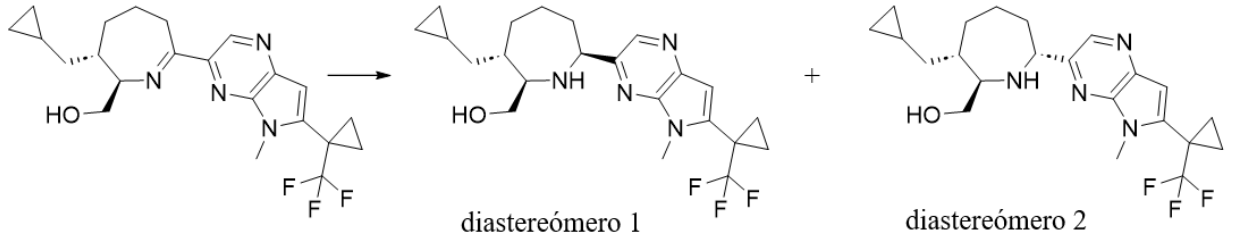
Etapa 4: [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (446.3 mg, 0.7712 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (4.0 ml de 4 M, 16.00 mmol) a ta. Se añadieron diez gotas de agua y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el agua

residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x), luego se secó bajo alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (324.3 mg, 100 %) como un sólido amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 420.21368, se encontró 421.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.28 minutos. El material crudo se sacó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

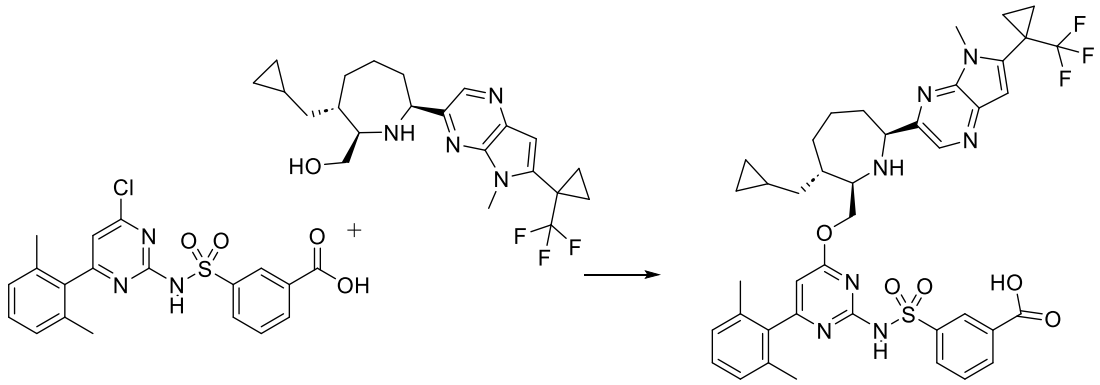
Etapa 5: [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, diastereómero 2



A una solución de [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (324.4 mg, 0.7715 mmol) en diclorometano anhidro (3.4 ml) a 0 °C se añadió triacetilborohidruro de sodio (983.9 mg, 4.642 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas adicionales. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 45 min) para dar 211 mg de producto. Este material se sometió a separación SFC quiral mediante el uso de una columna Phenomenex LUX-4 (21.2 x 250 mm, 5 μm) a 40 °C, un gradiente de MeOH (NH_3 20 mM) en CO_2 a flujo de 70 ml/min (26 % de MeOH de 0 a 5.2 min, 32 % de MeOH de 5.3 a 8.90 min, 26 % de MeOH de 8.92 min a 13 min). La concentración de la muestra fue de 23.4 mg/ml en MeOH. El volumen de inyección fue de 520 μl con una presión de salida variable y la longitud de onda de detección fue de 224 nm. Después de la evaporación de los solventes, cada isómero se disolvió en DMSO (1 ml) y MeOH (1 ml) y se purificó por HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 min). Las fracciones puras se extrajeron con EtOAc (3x), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar: diastereómero 1, Pico 1 [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-

(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (82.4 mg, 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.62 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.40 (dd, *J* = 10.6, 4.7 Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.20 – 3.04 (m, 1H), 2.51 – 2.29 (m, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 2H), 1.98 – 1.83 (m, 2H), 1.63 – 1.59 (m, 2H), 1.44 – 1.33 (m, 1H), 1.28 – 1.23 (m, 3H), 0.73 – 0.62 (m, 1H), 0.58 – 0.43 (m, 2H), 0.14 – 0.02 (m, 2H). ESI-MS *m/z* calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos; y diastereómero 2, Pico 2 [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (63.6 mg, 20 %) como un aceite amarillo. ESI-MS *m/z* calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos. Método de LC A.

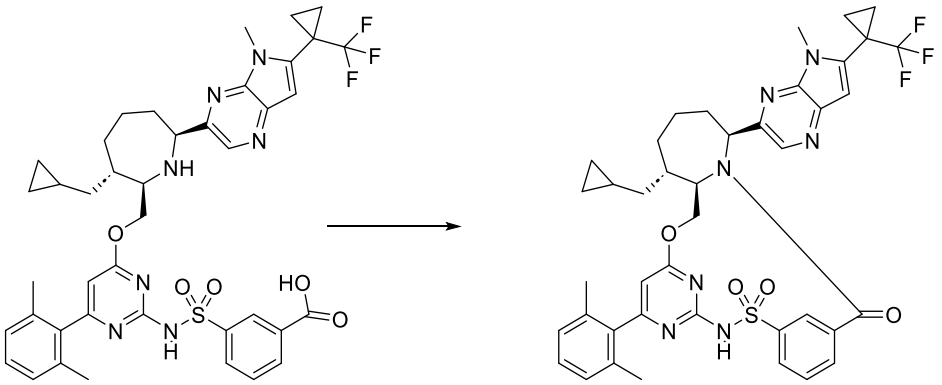
Etapa 6: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (77.85 mg, 0.1863 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (78.7 mg, 0.1863 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (1.1 ml) seguido de la adición de NaO*t*Bu (89.6 mg, 0.9323 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (136.1 mg, 64 %) como un sólido

amarillo-blanco. ESI-MS *m/z* calc. 803.3077, se encontró 804.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.18 minutos. Método de LC N.

Etapa 7: (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3,1,112,16,03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona

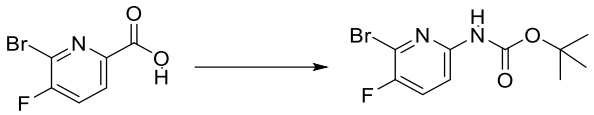


El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (136.1 mg, 0.1194 mmol) se disolvió en NMP (2.01 ml) y acetona (4.02 ml). Se añadió TsCl (73.1 mg, 0.3834 mmol) seguido de NMM (78.8 µl, 0.7167 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 25 min). Las fracciones puras se extrajeron con EtOAc (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (54.9 mg, 58 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.72 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.95 – 5.86 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.51 – 4.43 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.33 (d, *J* = 15.5 Hz, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.07 (s, 7H), 2.01 – 1.81 (m, 5H), 1.63 (s, 2H), 1.23 – 1.09 (m, 2H), 1.09 – 0.99 (m, 1H), 0.42 – 0.32 (m, 1H), 0.32 – 0.18 (m, 2H), -0.20 (q, *J* = 6.0 Hz,

2H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -68.74. ESI-MS *m/z* calc. 785.2971, se encontró 786.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.2 minutos. Método de LC A.

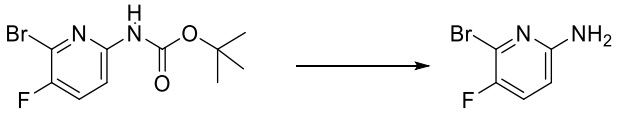
Ejemplo 68: Preparación del Compuesto 96

Etapa 1: *N*-(6-bromo-5-fluoro-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo



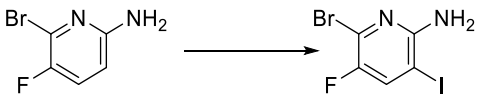
A una solución de ácido 6-bromo-5-fluoro-piridina-2-carboxílico (1 g, 4.5455 mmol) en *t*-BuOH anhidro (45 ml) se añadió una cucharada de sulfato de sodio (150 mg) y trietilamina (1.0890 g, 1.5 ml, 10.762 mmol). La mezcla se agitó durante 15 minutos a temperatura ambiente, luego se añadió azida de difenilfosforilo (1.6601 g, 1.3 ml, 6.0323 mmol). La solución resultante se sometió a reflujo a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó en EtOAc (50 ml) y se filtró. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el mterial crudo se purificó mediante cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-6 % en heptano). Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-(6-bromo-5-fluoro-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo (946 mg, 71 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.90 (dd, *J* = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 7.22 (br. s., 1H), 1.52 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -121.54 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 290.0066, se encontró 235.0 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: 6-bromo-5-fluoro-piridin-2-amina



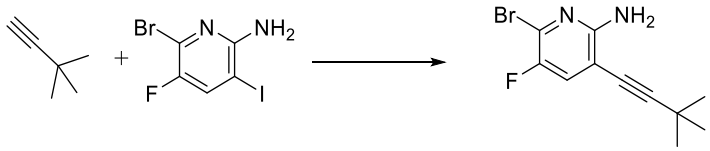
A una solución de *N*-(6-bromo-5-fluoro-2-piridil)carbamato de *terc*-butilo (928 mg, 3.1845 mmol) en DCM (30 ml) se añadió TFA (3.7000 g, 2.5 ml, 32.450 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, tras lo cual se inactivó a 0 °C con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro y se concentraron bajo presión reducida para dar 6-bromo-5-fluoro-piridin-2-amina (582 mg, 96 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.22 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.46 (br. s., 2H).^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -128.81 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 189.9542, se encontró 191.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.48 minutos. Método de LC I.

Etapa 3: 6-bromo-5-fluoro-3-iodo-piridin-2-amina



6-bromo-5-fluoro-piridin-2-amina (574 mg, 3.0022 mmol) se disolvió en DMF (28 ml). Se añadió TFA (384.80 mg, 0.26 ml, 3.3748 mmol) seguido de NIS (827 mg, 3.6758 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas, luego se añadió más NIS (886 mg, 3.9380 mmol). La reacción se dejó agitar durante 1.5 horas, luego se diluyó con EtOAc (40 ml), solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (40 ml) y solución acuosa saturada de $Na_2S_2O_3$ (40 ml). La mezcla se agitó durante 5 min y las fases se separaron. La fase orgánica se lavó con solución acuosa de LiCl al 5 % (2 x 100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-10 % en heptano) para proporcionar 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-piridin-2-amina (819 mg, 86 %) como un sólido amarillo claro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.63 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 4.93 (br. s., 2H).^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.43 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 315.8508, se encontró 317.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos. Método de LC I.

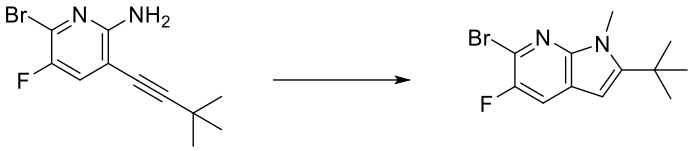
Etapa 4: 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5-fluoro-piridin-2-amina



Se burbujeó con nitrógeno durante 5 minutos una solución de 6-bromo-5-fluoro-3-yodo-piridin-2-amina (812 mg, 2.5598 mmol) en THF anhidro (25 ml), después se añadieron trietilamina (529.98 mg, 0.73 ml, 5.2375 mmol), CuI (52 mg, 0.2730 mmol) y $PdCl_2(PPh_3)_2$ (84 mg, 0.1197 mmol). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió lentamente gota a gota 3,3-dimetilbut-1-ileno (233.45 mg, 0.35 ml, 2.8420 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora y luego se añadió gota a gota más 3,3-dimetilbut-1-in (600.30 mg, 0.9 ml, 7.3079 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 40 minutos y luego se añadió gota a gota más 3,3-dimetilbut-1-in (600.30 mg, 0.9 ml, 7.3079 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos y después se diluyó con EtOAc (50 ml). La suspensión se filtró a través de Celite y la almohadilla se enjuagó con EtOAc (3 x 50 ml). Los filtrados orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: MeCN al 5 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %, luego MeCN al 50-70 % en agua con ácido fórmico al 0.1 %). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5-fluoro-piridin-2-amina (663 mg, 95 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$)

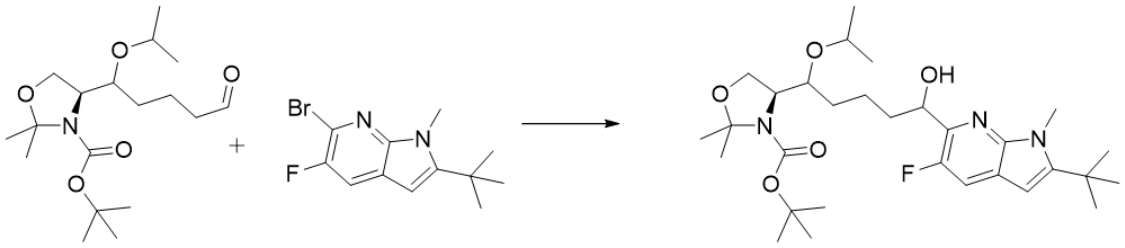
δ 7.24 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.90 (br. s., 2H), 1.34 (s, 9H).[19]F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -129.17 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 270.0168, se encontró 271.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: 6-bromo-2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridina



A una solución de 6-bromo-3-(3,3-dimetilbut-1-inil)-5-fluoro-piridin-2-amina (3.86 g, 14.223 mmol) en DMF anhidro (15 ml) y Me-THF (75 ml), en un matraz secado por llama, a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (60 % p/p en aceite) (3.4 g, 85.008 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 2 horas y después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió más NaH (60 % p/p en aceite) (3.4 g, 85.008 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió más NaH (60 % p/p en aceite) (3 g, 75.007 mmol) y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1.5 horas, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadieron más NaH (60 % p/p en aceite) (2 g, 50.005 mmol) y más DMF (25 ml), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 1 hora, después se enfrió hasta 0 °C. Se añadió gota a gota una solución de sulfato de dimetilo (4.5220 g, 3.4 ml, 35.851 mmol) en DMF anhidra (25 ml) a la mezcla a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió más dimetilsulfato (3.9900 g, 3 ml, 31.634 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se añadió gota a gota a una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (400 ml). Se añadió acetato de etilo (250 ml), se separaron las capas y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo (3 x 250 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida. El exceso de aceite mineral se eliminó por decantación. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. gradiente 50-100 % acetonitrilo en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones deseadas se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 10 ml) y THF (2 x 5 ml), para obtener 6-bromo-2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina (1.725 g, 42 %) como un sólido tostado. [1]H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 1.47 (s, 9H). [19]F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -126.24 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 284.0324, se encontró 285.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC I.

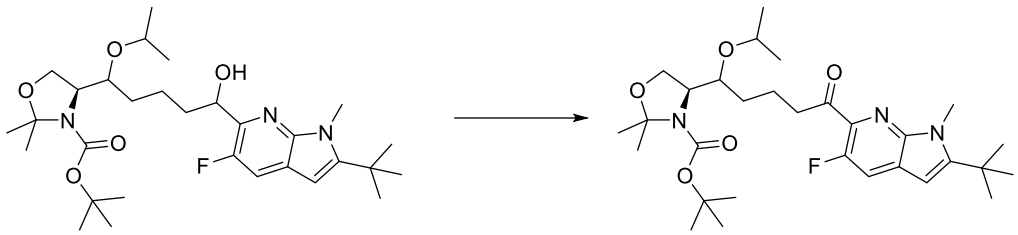
Etapa 6: (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Mezcla ~80:20 de diastereómeros, el isómero principal que tiene la configuración 4*S*,1*R*

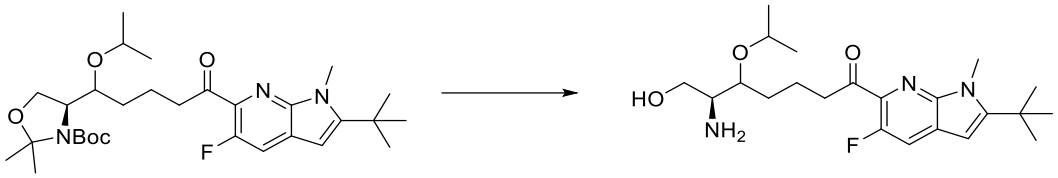
A una solución de 6-bromo-2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina (500 mg, 1.7517 mmol), en tetrahidrofurano (10 ml), a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.95 ml de 1.75 M, 1.6625 mmol). Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, una solución de (4*S*)-4-(1-isopropoxi-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (mezcla de diastereómeros ~80:20, el isómero mayor tiene la configuración 4*S*,1*R*, 525 mg, 1.5072 mmol), en tetrahidrofurano (2.5 ml), se añadió gota a gota. La reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (4 ml) y acetato de etilo (8 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 70 a 90 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida hasta la sequedad y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 10 ml), para proporcionar (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (391 mg, 47 %) como un semisólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.45 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 6.26 - 6.19 (m, 1H), 5.10 - 5.00 (m, 1H), 4.34 - 4.16 (m, 1H), 4.12 - 4.02 (m, 1H), 4.01 - 3.97 (m, 3H), 3.96 - 3.83 (m, 2H), 3.81 - 3.55 (m, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.78 - 1.65 (m, 1H), 1.61 - 1.33 (m, solapado con agua, 28H), 1.15 - 1.01 (m, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -140.63 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 549.3578, se encontró 550.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.39 minutos. Método de LC S.

Etapa 7: (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



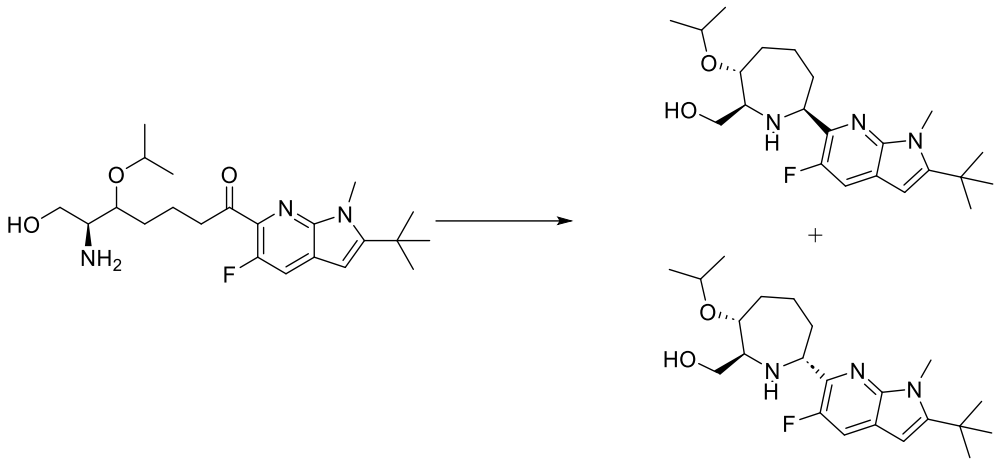
A una solución de (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isopropoxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (840 mg, 1.3218 mmol) en 1,2-dicloroetano (22 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (2.7 g, 26.398 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 6 horas y a temperatura ambiente durante 18 horas. Se añadió más óxido de manganeso (IV) (activado) (1.3 g, 12.710 mmol), y la suspensión se agitó a 70 °C durante 3 horas. Se añadió más óxido de manganeso (IV) (activado) (0.7 g, 6.8441 mmol), y la suspensión se agitó a 70 °C durante 4 horas. Se añadió más óxido de manganeso (IV) (activado) (0.5 g, 4.8886 mmol), y la suspensión se agitó a 70 °C durante 1 hora y a temperatura ambiente durante 18 horas. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite y se lavó con DCM (3 x 25 ml). La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía en fase inversa en un cartucho de C_{18}, elución con un gradiente de 75 a 81 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM (pH = 10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 10 ml) y diclorometano (15 ml). Las fracciones impuras de la cromatografía de fase inversa se combinaron, concentraron y purificaron nuevamente mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, elución con un gradiente de 80 a 88 % de metanol en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM (pH = 10). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 10 ml) y diclorometano (15 ml). Ambas muestras puras se combinaron en diclorometano (15 ml), para proporcionar después de la evaporación (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (435 mg, 59 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.51 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.17 - 4.06 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.01 - 3.88 (m, 2H), 3.88 - 3.62 (m, 2H), 3.35 - 3.14 (m, 2H), 1.95 - 1.72 (m, 2H), 1.64 - 1.44 (m, solapado con agua, 25H), 1.21 - 1.02 (m, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -133.54 (m, 1F). ESI-MS m/z calc. 547.3421, se encontró 448.2 (M-99)+; tiempo de retención: 4.62 minutos. Método de LC W.

Etapa 8: (6*S*)-6-amino-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona



A una solución de (4*S*)-4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (21 mg, 0.0290 mmol) en 1,4-dioxano (0.8 ml) y agua (0.2 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (0.35 ml de 4 M, 1.4000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, bajo nitrógeno. El solvente se eliminó bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (2 x 5 ml). El material se disolvió en 1,4-dioxano (3 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (1 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. Se añadieron agua (2 ml) y EtOAc (10 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 % a 70 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM : pH = 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y evaporaron hasta la sequedad. El material se purificó de nuevo mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 50 % a 57 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM (pH = 10)). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y se evaporaron hasta la sequedad para proporcionar (6*S*)-6-amino-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (4 mg, 32 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56 - 7.40 (m, 1H), 6.28 - 6.14 (m, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 3H), 3.92 - 3.23 (m, 5H), 2.69 - 2.47 (m, 1H), 2.22 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.75 (m, 3H), 1.75 - 1.36 (m, 11H), 1.35 - 0.97 (m, 7H). (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -133.44 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 407.2584, se encontró 390.4 $(M-17)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC S.

Etapa 9: [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol y [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol

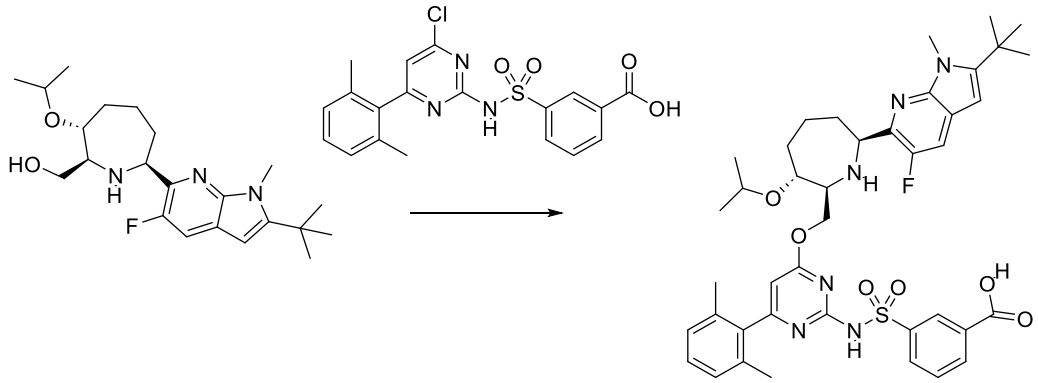


A una solución de (6*S*)-6-amino-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (224 mg, 0.5029 mmol) en DCM (8 ml), a 0 °C, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (750 mg, 3.4679 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (10 ml) a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 40 % a 65 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM : pH = 10). Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (4 x 10 ml). El producto resultante se secó a alto vacío para proporcionar [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (80 mg, 39 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.40 (ddd, *J* = 7.8, 5.4, 2.0 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.60 (m, 1H), 3.36 - 3.27 (m, 2H), 2.90 (td, *J* = 8.7, 4.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.92 - 1.61 (m, 5H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (dd, *J* = 14.3, 6.0 Hz, 6H). (1 H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -139.48 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 391.2635, se encontró 392.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.01 minutos.

Las fracciones que contenían los productos mezclados de cromatografía de fase inversa se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 40 % a 60 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM : pH = 10). Las fracciones que contenían los productos mezclados se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La mezcla se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} (acetonitrilo isocrático al 50 % en tampón de

bicarbonato amónico 10 mM : pH = 10). El residuo se coevaporó con acetonitrilo (3 x 5 ml), luego con $CDCl_3$ para propósitos de RMN y con acetonitrilo (1 ml). El producto secundario resultante se secó al alto vacío para obtener [(2*S*,3*R*,7*R*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrol[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (3 mg, 1 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.40 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 4.33 - 4.23 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.92 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.70 - 3.59 (m, 1H), 3.41 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 3.26 (td, *J* = 9.1, 4.5 Hz, 1H), 3.22 - 3.13 (m, 1H), 2.19 - 2.08 (m, 2H), 2.01 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.74 (m, 2H), 1.71 - 1.51 (m, 3H), 1.46 (s, 9H), 1.16 (dd, *J* = 10.5, 6.1 Hz, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -140.36 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 391.2635, se encontró 392.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.15 minutos. Método de LC W.

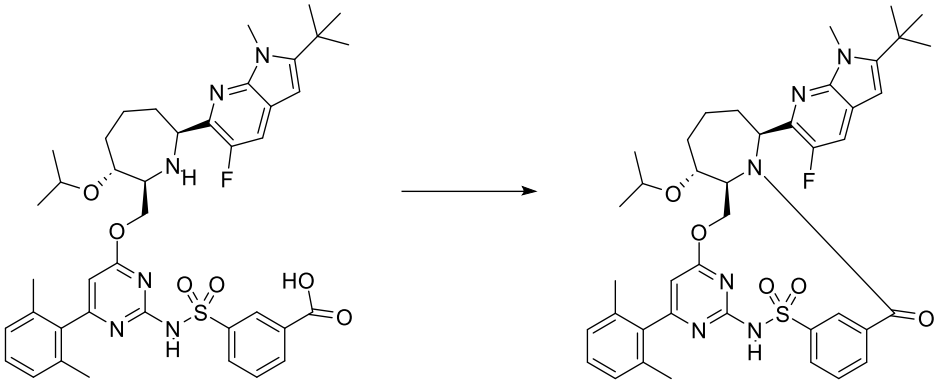
Etapa 10: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A través de una solución agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (86 mg, 0.2058 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b]*piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (77 mg, 0.1900 mmol) en tetrahidrohidrofurano (1.8 ml), el nitrógeno se esparó durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (110 mg, 1.145 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y la agitación continuó durante 5 min, luego la mezcla se agitó a 40 °C durante 2 h. Se retiró el baño calefactor y se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (2.5 ml de 1.0 M, 2.500 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua con 5 mM de HCl, durante 20 minutos de corrida), y las fracciones se concentraron bajo presión reducida, se

coevaporaron con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de dihidrocloruro) (159 mg, 99 %), ESI-MS m/z calc. 772.34186, se encontró 773.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.72 minutos. como un sólido blanco. Método de LC A.

Etapa 11: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 96)

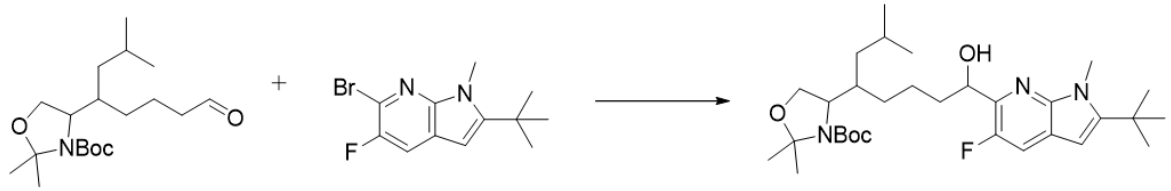


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de dihidrocloruro) (159 mg, 0.1880 mmol) en NMP anhidro (3.6 ml) y acetona (7.2 ml) se añadió p-TsCl (145 mg, 0.7606 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 5 min. Luego se añadió *N*-metilmorfolina (200 µl, 1.819 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución amarronada restante se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 15 min). Las fracciones se combinaron y evaporaron, luego se repurificaron por HPLC (acetonitrilo al 40-99 % en agua, 30 minutos de corrida, modificador de HCl) para proporcionar el producto como un sólido blanco. (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (45.70 mg, 32 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.82 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H),

7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.14 - 6.03 (m, 2H), 4.81 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.72 (dt, *J* = 12.3, 4.9 Hz, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.61 - 3.54 (m, 1H), 3.32 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.40 (dd, *J* = 14.7, 6.4 Hz, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.03 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 1H), 1.76 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H)., ESI-MS m/z calc. 754.33124, se encontró 755.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 69: Preparación del Compuesto 98

Etapa 1: 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo

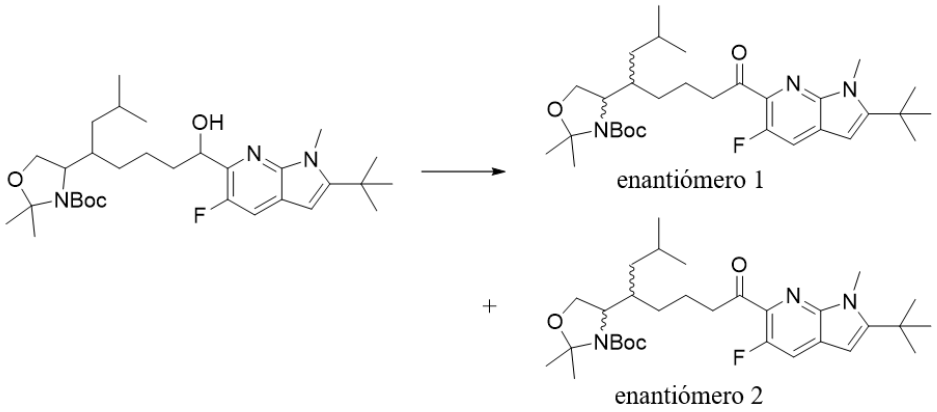


mezcla racémica de diastereómeros con configuración anti

A una solución de 6-bromo-2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridina (302 mg, 1.0580 mmol) y TMEDA (155.00 mg, 0.2 ml, 1.3338 mmol) en tolueno (4.5 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.72 ml de 1.6 M, 1.1520 mmol). Tan pronto como finalizó la adición de *n*-Buli, se añadió gota a gota una solución de 4-(1-isobutil-5-oxo-pentil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (340 mg, 0.9508 mmol) en tolueno (3.0 ml). La reacción se dejó agitando durante 30 minutos, se llevó de nuevo a temperatura ambiente y se inactivó con una solución saturada de cloruro amónico (10 ml). Se añadió EtOAc (10 ml), se separó la mezcla y la fase orgánica se lavó con agua (15 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (625 mg, 72 %) crudo como un aceite amarilli; ESI-MS m/z calc. 547.3785, se encontró 548.4 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.59 minutos. Método de LC S. Una solución de un segundo lote de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-2-fluoro-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-yl)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (191 mg, 0.1845 mmol) y el primer lote de 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (625 mg, 0.6879 mmol) en DMSO (3 ml) se inyectó en una columna C_{18} y se purificó por cromatografía de fase inversa (Gradiente: 5 %

MeCN en agua, luego 60 %-100 % MeCN en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (451 mg, 94 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.47 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.10 - 5.01 (m, 1H), 4.36 - 4.19 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.97 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.74 (m, 1H), 2.14 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.58 (m, 4H), 1.55 - 1.33 (m, 23H), 1.31 - 1.15 (m, 2H), 1.12 - 0.95 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H), 0.80 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -140.55 - -140.64 (m, 1F). ESI-MS m/z calc. 547.3785, se encontró 548.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.59 minutos. Método de LC S.

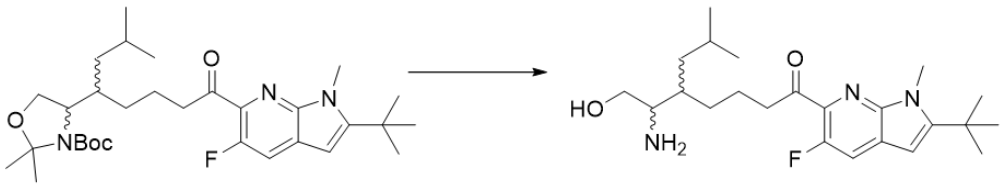
Etapa 2: 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 1, y 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo, enantiómero 2



A una solución de *4*-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-5-hidroxi-1-isobutil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (449 mg, 0.8189 mmol) en dicloroetano (9 ml) se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (1.72 g, 16.817 mmol). La suspensión resultante se agitó a 70 °C durante 4.5 horas. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite, la almohadilla se lavó con DCM (2 x 30 ml) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El residuo se disolvió en dicloroetano (9 ml) y se añadió óxido de manganeso (IV) (activado) (441 mg, 4.3118 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 horas, luego se añadió más óxido de manganeso (IV) (activado) (345 mg, 3.3731 mmol). La mezcla se agitó durante 2.5 horas a 70 °C y 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió más óxido de manganeso (IV) (activado) (392 mg, 3.8327 mmol), y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2.5 horas. La suspensión se filtró en una almohadilla de Celite, la almohadilla se lavó con DCM (2 x 50 ml) y el solvente se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por SFC quiral mediante el uso de MeOH al 15 %

en CO_2 como eluyente. (columna de celulosa 2-30 mm, presión de salida 100 bar, tiempo de inyección 10 s, 40 °C, 600 µl). Las fracciones que contenían el primer pico se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el primer enantiómero 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (138 mg, 58 %) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.88 - 3.80 (m, 1H), 3.32 - 3.16 (m, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 1H), 1.95 - 1.62 (m, 5H), 1.53 - 1.43 (m, 22H), 1.40 - 1.13 (m, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 0.95 - 0.88 (m, 3H), 0.88 - 0.80 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -133.29 - -133.59 (m, 1F). ESI-MS m/z calc. 545.3629, se encontró 546.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.64 minutos. Las fracciones que contenían el segundo pico se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar el segundo enantiómero 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (138 mg, 60 %) como una espuma blanca; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 - 7.48 (m, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.03 - 3.97 (m, 1H), 3.97 - 3.90 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 1H), 3.33 - 3.15 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 1H), 1.95 - 1.62 (m, 5H), 1.54 - 1.40 (m, 22H), 1.39 - 1.12 (m, 3H), 1.12 - 1.03 (m, 1H), 0.96 - 0.88 (m, 3H), 0.87 - 0.79 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -133.32 - -133.59 (m, 1F). ESI-MS m/z calc. 545.3629, se encontró 546.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.65 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: 5-(1-amino-2-hidroxi-etil)-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-7-metil-octan-1-ona

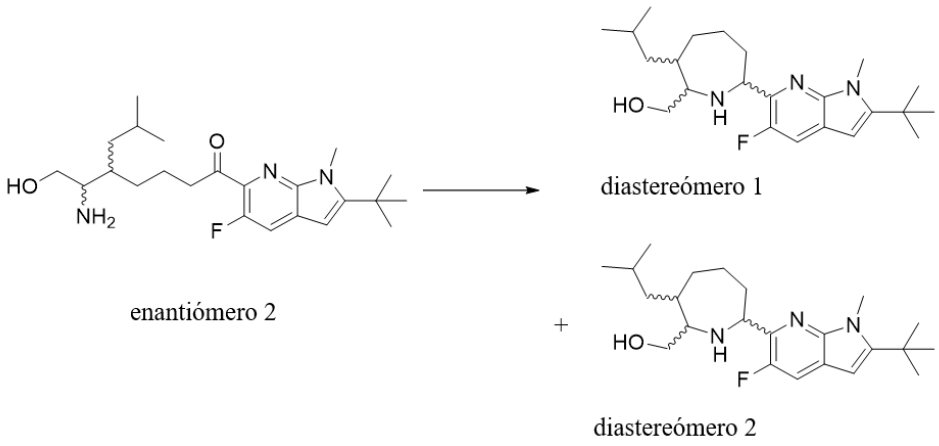


enantiómero 2 enantiómero 2

A una solución de 4-[5-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-1-isobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (enantiómero 2, 135 mg, 0.2422 mmol) en una mezcla de 1,4-dioxano (2.1 ml) y agua (0.25 ml) a temperatura ambiente se añadió gota a gota una solución de ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1.3 ml de 4 M, 5.2000 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas y el solvente se eliminó bajo presión reducida. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml), seguida de EtOAc (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml),

se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 5-(1-amino-2-hidroxi-etil)-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-7-metil-octan-1-ona, enantiómero 2 (102 mg, 93 %) como un sólido amarillo; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (d, *J* = 11.5 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.85 (dd, *J* = 7.3, 1.2 Hz, 1H), 3.79 - 3.73 (m, 1H), 3.67 - 3.62 (m, 1H), 2.67 - 2.58 (m, 1H), 1.94 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.59 (solapado con agua, m, 5H), 1.52 - 1.42 (m, 13H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -132.84 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 405.2792, se encontró 406.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC I.

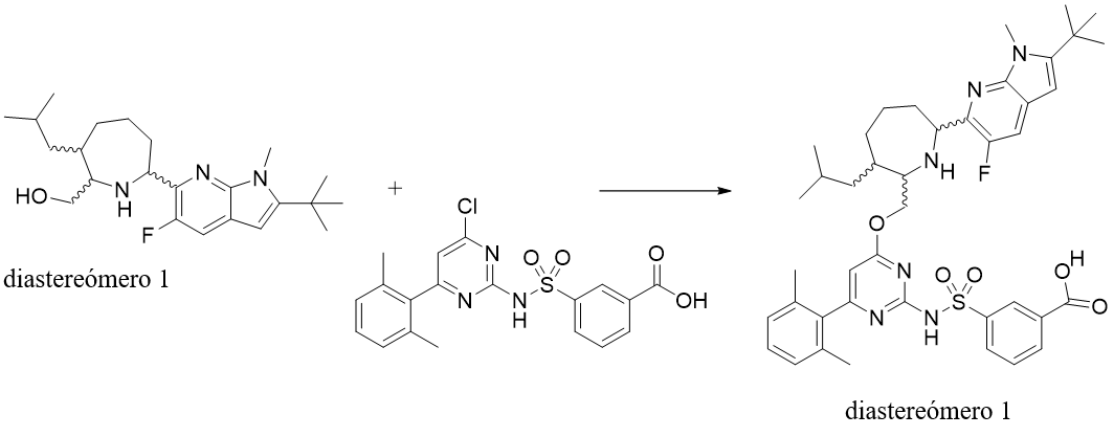
Etapa 4: [7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 2



A una solución de 5-(1-amino-2-hidroxi-etil)-1-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-7-metil-octan-1-ona, enantiómero 2 (99.5 mg, 0.2196 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió triacetoxiborohidruro sódico (295 mg, 1.3919 mmol). La reacción se agitó a rt durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (5 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, elución con un gradiente de MeCN del 40 al 80 % en agua básica (bicarbonato de amonio/tampón de hidróxido de amonio pH = 10). Las fracciones deseadas se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La fase acuosa básica resultante se extrajo con DCM (3 x 15 ml), los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de dos diastereómeros como

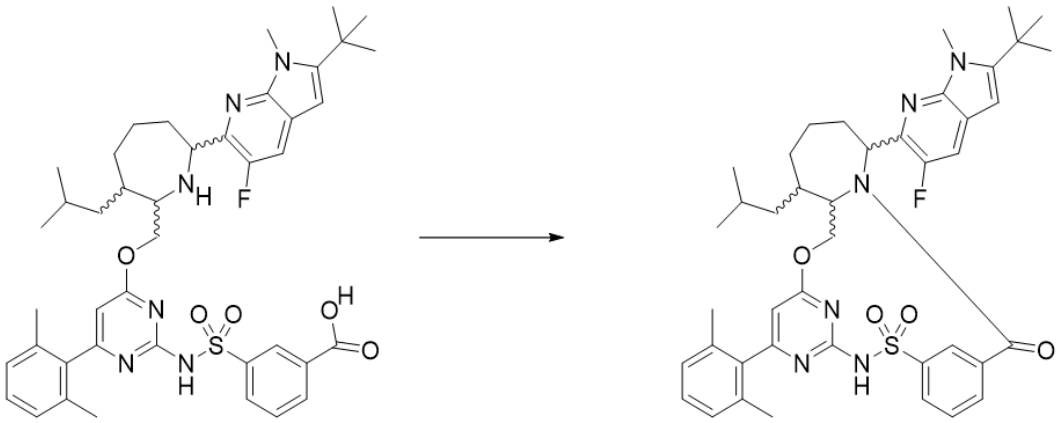
una espuma amarilla clara. El producto se purificó mediante SFC preparativa (columna Lux de 5 µm, celulosa 4, 250 x 30 mm, 12.33 mg/ml, 12.33 mg/inyección) utilizando EtOH al 30 % con 0.1 % de DEA en CO_2 como eluyente. Las fracciones que contenían el primer pico se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % de MeCN en agua. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar, después del liofilizado, [7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 (41.9 mg, 49 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.48 (ddd, *J* = 9.0, 5.0, 1.8 Hz, 1H), 3.82 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.14 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.60 (td, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 2H), 1.75 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.25 (m, 5H), 1.18 (s, 9H), 1.12 (ddd, *J* = 13.8, 9.8, 4.3 Hz, 1H), 0.91 (ddd, *J* = 13.4, 10.1, 3.2 Hz, 1H), 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.75 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, benceno-d_6) δ -139.27 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 389.2842, se encontró 390.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.63 minutos. Las fracciones que contenían el segundo pico se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 0 a 100 % de MeCN en agua. Las fracciones deseadas se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar, después del liofilizado,[7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 2 (10.2 mg, 12 %) como un sólido blanquecino; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 7.32 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.43 (dt, *J* = 10.8, 2.2 Hz, 1H), 3.81 (dd, *J* = 10.3, 4.2 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.50 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.66 (td, *J* = 9.6, 4.0 Hz, 1H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.91 - 1.81 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H), 1.54 - 1.43 (m, 1H), 1.40 - 1.20 (m, 3H), 1.17 (s, 9H), 1.16 - 1.11 (m, 1H), 0.97 - 0.92 (m, 2H), 0.83 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, benceno-d_6) δ -139.79 (s, 1F). ESI-MS m/z calc. 389.2842, se encontró 390.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.63 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 5: Ácido 3-[[4-[[7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1



A través de una solución agitada de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (45 mg, 0.1077 mmol) y [7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metanol (39 mg, 0.09971 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1.0 ml), se roció nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (65 mg, 0.6763 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y se continuó la agitación a esa temperatura durante 5 min y luego a 40 °C durante 2 h. Se retiró el baño calefactor y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y ácido clorhídrico (1.2 ml de 1.0 M, 1.200 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua con 5 mM de HCl, durante 20 minutos), y las fracciones se concentraron bajo presión reducida, se coevaporaron con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de dihidrocloruro), diastereómero 1 (84 mg, 100 %), ESI-MS m/z calc. 770.36255, se encontró 771.2$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.79 minutos. como un sólido blanco. Método de LC A.

Etapa 6: 4-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-b]piridin-6-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1, configuración (4*R*, 8*R*, 9*S*) o (4*S*, 8*S*, 9*R*) (Compuesto 98).

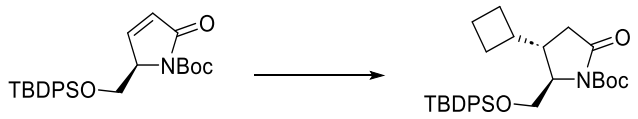


diastereómero 1 diastereómero 1

A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[7-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-3-isobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de dihidrocloruro), diastereómero 1 (84 mg, 0.09954 mmol) en NMP anhidro (2.0 ml) y acetona (4 ml) se añadió p-TsCl (76 mg, 0.3987 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 5 min. Luego se añadió *N*-metilmorfolina (100 µl, 0.9095 mmol) gota a gota y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, luego a 35 °C durante 5 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución marrón restante se sometió a HPLC preparativa (acetonitrilo 30-99 % en agua, que contenía HCl 5 mM como modificador, corrida de 15 min), después se purificó una segunda vez por HPLC (acetonitrilo 40-99 % en agua, corrida de 30 min, modificador de HCl) para proporcionar el producto como un sólido blanco. 4-(2-*terc*-butil-5-fluoro-1-metil-pirrolo[2,3-*b*]piridin-6-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1, (4*R*, 8*R*, 9*S*) o (4*S*, 8*S*, 9*R*) configuración (31.5 mg, 41 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.81 - 7.71 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.12 (dd, *J* = 11.8, 5.4 Hz, 1H), 5.97 (dd, *J* = 13.2, 4.2 Hz, 1H), 4.96 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.44 - 2.27 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.01 - 1.93 (m, 2H), 1.92 - 1.83 (m, 2H), 1.82 - 1.73 (m, 1H), 1.72 - 1.64 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.32 - 1.17 (m, 2H), 0.91 - 0.81 (m, 1H), 0.70 - 0.63 (m, 6H)., ESI-MS m/z calc. 752.352, se encontró 753.2$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.24 minutos. Método de LC C.

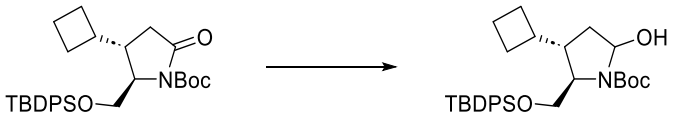
Ejemplo 70: Preparación del Compuesto 107

Etapa 1: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución a -40 °C de bromuro de ciclobutilo y cinc (solución en THF) (150 ml de 0.5 M, 75.0 mmol) se añadió gota a gota durante 3 h una solución de clorotrimetilsilano (3.4240 g, 4 ml, 31.516 mmol) y (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (13.5 g, 29.892 mmol) en tetrahidrofurano (170 ml). La mezcla resultante se agitó entre -40 °C durante 41 h y se añadió clorotrimetilsilano adicional (684.80 mg, 0.8 ml, 6.3033 mmol). Se añadió una solución de cloruro de amonio saturado en agua (200 ml) seguido de agua (100 ml) y EtOAc (200 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho de C_{18}, elución con un gradiente de 5 a 90 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.05 g, 43 %) como un aceite amarillo pegajoso. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.46 - 7.36 (m, 6H), 3.88 - 3.81 (m, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 1H), 3.68 (dd, *J* = 10.1, 2.3 Hz, 1H), 2.81 (dd, *J* = 17.9, 8.3 Hz, 1H), 2.32 - 2.17 (m, 2H), 2.15 - 2.03 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.06 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 507.2805, se encontró 408.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.47 minutos. Método de LC S.

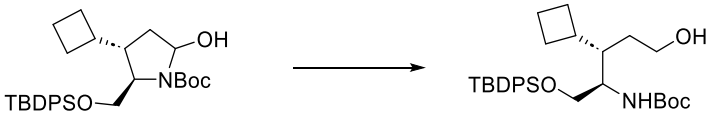
Etapa 2: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución agitada de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.76 g, 2.9568 mmol) en THF anhidro (21 ml) se enfrió a -78 °C y después se añadió gota a gota durante 30 minutos una solución de trietilborohidruro de litio en THF (4.5 ml de 1 M, 4.5000 mmol). A continuación, la reacción se agitó a -78 °C durante 90 minutos y se inactivó mediante la adición a 0 °C de una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (70 ml). A continuación, se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (118.65 mg, 0.3 ml de 35 % p/p, 1.2209 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos a

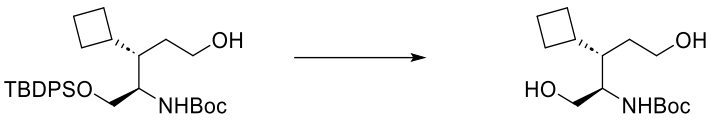
temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (100 ml) y se agitó durante otros 30 minutos. Luego se separaron las capas, la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (1.862 g, 100 %) como un aceite amarillo pálido que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 509.2961, se encontró 392.2 $(M-117)^+$; tiempo de retención: 2.34 minutos. Método de LC Q.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butilo]carbamato de *terc*-butilo



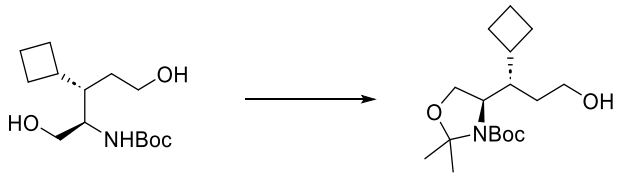
A una solución de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetíl]-3-ciclobutil-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.84 g, 2.9238 mmol) en metanol (65 ml) se añadió lentamente borohidruro de sodio (3 g, 77.711 mmol), de forma que la temperatura interna de la mezcla se mantuvo en torno a los 50 °C a partir de la exoterma. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 90 minutos y después se calentó a 70 °C durante 5 minutos. Se añadió lentamente más borohidruro de sodio (1 g, 25.904 mmol) a esa temperatura y la mezcla se calentó a 70 °C durante 1 hora. A continuación, la reacción se concentró bajo presión reducida y se repartió entre agua (100 ml) y diclorometano (100 ml). La mezcla bifásica se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 250 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.629 g, 100 %) como un aceite incoloro que se usó directamente en la siguiente etapa sin más purificación. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.61 (m, 4H), 7.49 - 7.34 (m, 6H), 4.77 (br. s, 1H), 3.74 (br. s, 1H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 2.32 - 2.17 (m, 1H), 2.12 - 1.87 (m, 3H), 1.83 - 1.57 (m, 5H), 1.54 - 1.44 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.39 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 412.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.16 minutos. Método de LC Q.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 0 °C de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (3.9 g, 7.4530 mmol) en tetrahidrofurano (40 ml) se añadió una solución de fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF) (12.5 ml de 1 M, 12.500 mmol) gota a gota durante 5 min. La solución se agitó a esa temperatura durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de $KHCO_3$ (5 %, 40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la suspensión se filtró sobre una almohadilla de arena que se lavó con EtOAc (3 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartucho, mediante elución con un gradiente de 5 a 55 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (1.71 g, 84 %) como un aceite incoloro.^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.15 - 4.92 (m, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.70 - 3.54 (m, 3H), 2.52 - 2.41 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.14 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.89 - 1.65 (m, 5H), 1.54 - 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 273.194, se encontró 174.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. Método de LC I.

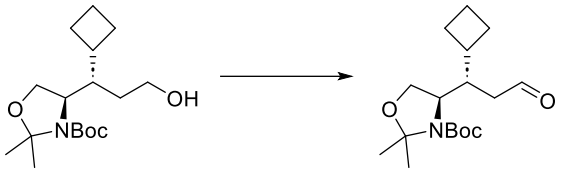
Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (1.71 g, 6.2490 mmol) en diclorometano (20 ml) se añadió 2,2-dimetoxipropano (12.750 g, 15 ml, 122.42 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (140 mg, 0.7360 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron acetona (10 ml) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (saturada, 10 ml). Se añadió iPrOAc (50 ml) y se eliminó bajo presión reducida (3 x). Al líquido blanco resultante se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 50 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartucho,

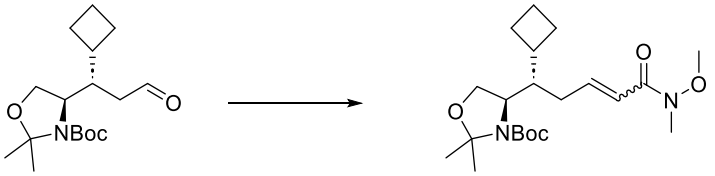
mediante elución con un gradiente de 5 a 80 % de MeOH en agua para proporcionar, (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.25 g, 64 %) como un aceite de color amarillo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.15 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 4H), 2.61 - 2.42 (m, 1H), 2.12 - 1.92 (m, 3H), 1.90 - 1.64 (m, 5H), 1.63 - 1.58 (m, 2H), 1.58 - 1.52 (se superpone con agua, m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.45 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 313.2253, se encontró 336.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.87 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



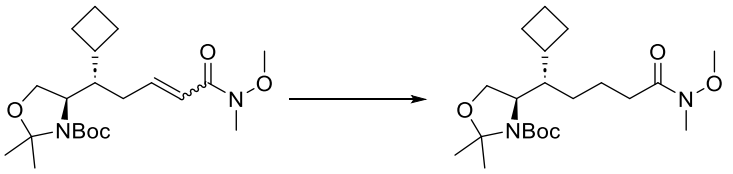
A una solución de 0 °C de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.25 g, 3.9841 mmol) en diclorometano (25 ml) se añadió una solución de bromuro de sodio (140 mg, 1.3606 mmol) en agua (12.5 ml) seguido de bicarbonato de sodio (600 mg, 7.1423 mmol) y TEMPO (28 mg, 0.1792 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se añadió hipoclorito de sodio (solución en agua) (3.6 ml de 10 % p/v, 4.8360 mmol) durante 1 h. La mezcla se agitó durante 1 h a 0 °C. Se añadieron MeOH (10 ml), agua (50 ml) y DCM (50 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con una solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 30 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (10 %, 30 ml) y salmuera (30 ml). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutilo-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (1.3 g, 99 %) como un aceite amarillo pálido. ESI-MS m/z calc. 311.2097, se encontró 334.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.99 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.85 - 9.74 (m, 1H), 4.02 - 3.69 (m, 3H), 2.54 - 2.25 (m, 4H), 2.13 - 1.99 (m, 1H), 1.97 - 1.78 (m, 3H), 1.78 - 1.64 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (se superpone con agua, m, 3H), 1.49 (s, 9H), 1.47 (s, 3H). Método de LC I.

Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de hidruro de sodio lavado con heptanos (suspensión en aceite mineral) (498 mg, 60 % p/p, 12.451 mmol) en tetrahidrofurano (12.5 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1.7 g, 7.1068 mmol) en tetrahidrofurano (12.5 ml) a temperatura ambiente. Cuando se detuvo la formación de hidrógeno (alrededor de 5 min) la reacción se agitó durante 15 min más y la suspensión resultante se añadió a una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, 3.9574 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml). La solución resultante se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 50 ml) seguido de EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, elución con un gradiente de 5 a 85 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.32 g, 82 %) como un aceite incoloro. ESI-MS m/z calc. 396.2624, se encontró 397.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC I.

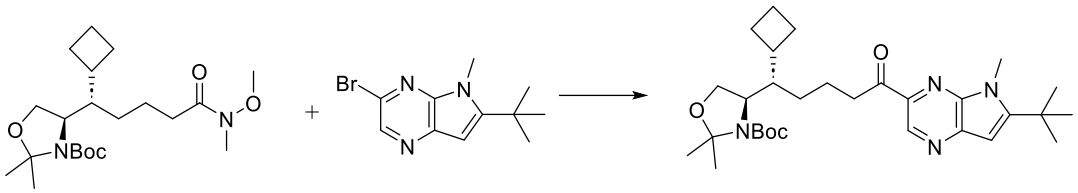
Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (187 mg, 0.4711 mmol) en metanol (7 ml) se purgó con nitrógeno durante 15 min y paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo) (175 mg, 5 % p/p, 0.0822 mmol). Se burbujeó hidrógeno en la reacción durante 15 min y la reacción se agitó durante 45 min en atmósfera de hidrógeno. La reacción se filtró sobre Celite. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, elución con un gradiente de 5 a 90 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (163.1 mg, 87 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.96 - 3.87 (m, 1H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.72 - 3.65 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.56 - 2.28 (m, 2H), 2.07 - 1.88 (m, 2H), 1.87

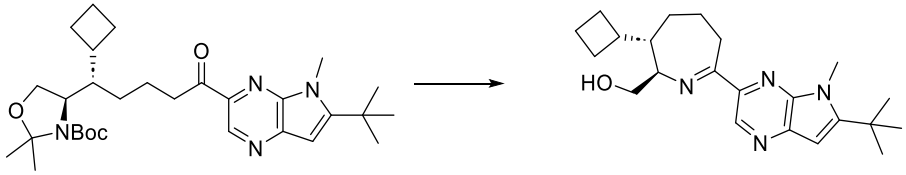
- 1.52 (m, 11H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 6H). ESI-MS m/z calc. 398.2781, se encontró 299.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC I.

Etapa 9: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



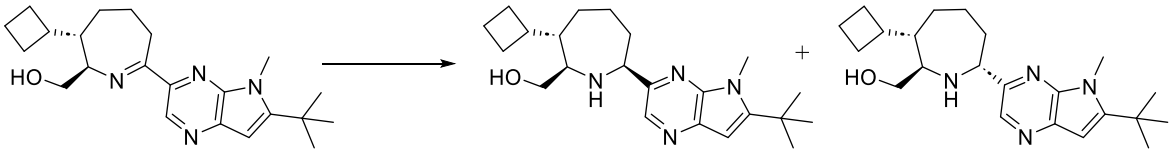
A una solución amarilla agitada de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (450 mg, 1.569 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (600 µl de 2.5 M, 1.500 mmol) durante 2 min a -78 °C bajo nitrógeno. La solución roja resultante se agitó durante 6 min a esa temperatura. A continuación, se añadió lentamente una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (450 mg, 1.111 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3 ml). Después de 15 min a esa temperatura, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (10 ml), seguido de la adición de EtOAc (25 ml). La mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 0 °C durante 15 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en fase inversa (30-99 % de MeCN en agua durante 20 min, sin modificador). Los volátiles se eliminaron parcialmente bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (341 mg, 58 %) como una goma amarilla. ESI-MS *m/z* calc. 526.3519, se encontró 527.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC A.

Etapa 10: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-ciclobutil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (335 mg, 0.6360 mmol) en 1,4-dioxano (6.5 ml) se añadió agua (600 µl), ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (6.0 ml de 4 M, 24.00 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 16 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida hasta sequedad y, a continuación, se añadió agua (10 ml) al residuo y se concentró. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) y luego se secó al alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (sal de clorhidrato) (259 mg, 101 %) como una goma amarilla. ESI-MS *m/z* calc. 368.2576, se encontró 369.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.28 minutos. Método de LC A.

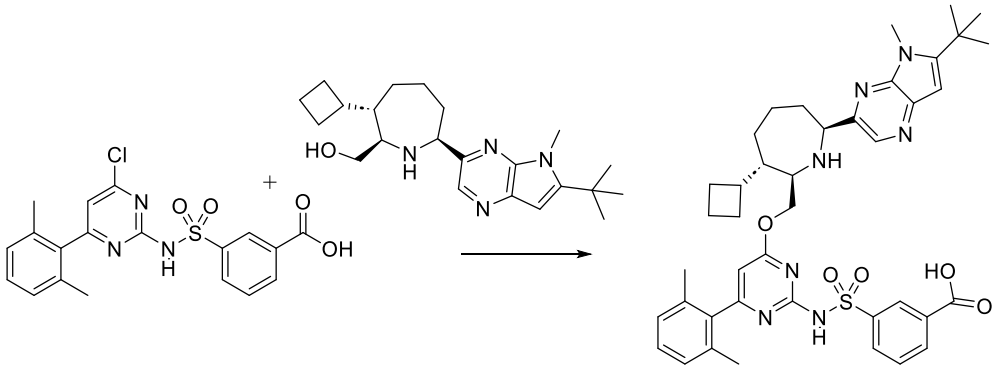
Etapa 11: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (259 mg, 0.6395 mmol) en diclorometano anhidro (3.0 ml) se añadió ácido acético (80 µl, 1.407 mmol) y DIPEA (350 µl, 2.009 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (450 mg, 2.123 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 10 min. Tras enfriar con metanol (2.0 ml) y agua (1.0 ml), la reacción se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua que contiene HCl 5 mM, durante 20 minutos de corrida) para proporcionar una mezcla diastereomérica de [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) como goma de color marrón claro (227 mg, 87 %). Los diastereómeros se separaron por SFC preparativa [AD-H (3 x 25 cm); isopropanol al 45 % (dietilamina al 0.1 %)/CO_2, 100 bar; 70 ml/min, 240 nm; Vol. de inyección: 0.6 ml, 23 mg/ml de metanol]. Los picos individuales se concentraron bajo presión reducida y el agua residual se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (5 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) para obtener los diastereómeros puros como gomas blancas. Primero en eluir, Pico 1 de SFC (mayor): [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (118 mg, 50 %),

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.28 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.25 - 4.16 (m, 1H), 4.04 - 4.00 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.63 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, 1H), 3.12 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.69 (ddd, *J* = 10.2, 8.3, 4.4 Hz, 1H), 2.32 (p, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 2H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.87 - 1.76 (m, 3H), 1.76 - 1.60 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.36 (m, 1H). ESI-MS *m/z* calc. 370.27325, se encontró 371.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.22 minutos, y segundo para eluir, Pico-2 de SFC (menor): [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (16.0 mg, 7 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 6.44 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 4.27 - 4.15 (m, 1H), 4.02 (dd, *J* = 11.5, 2.8 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.62 (dd, *J* = 10.7, 4.7 Hz, 1H), 3.44 (t, *J* = 10.6 Hz, 1H), 2.81 - 2.71 (m, 1H), 2.36 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.85 - 1.61 (m, 8H), 1.54 - 1.51 (m, 1H), 1.50 (s, 9H). ESI-MS *m/z* calc. 370.27325, se encontró 371.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.21 minutos. Método de LC A.

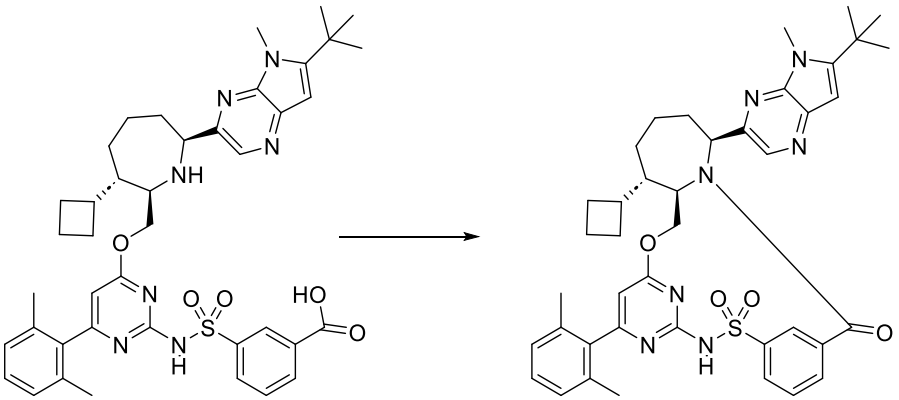
Etapa 12: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



Una solución agitada de ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metanol (107 mg, 0.2888 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (130 mg, 0.3111 mmol) en tetrahidrofurano (2.5 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (175 mg, 1.821 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y después de agitar durante 10 min, la reacción se dejó agitar a 42 °C durante 3 h. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (3.0 ml de 1.0 M, 3.000 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Los trazas de agua se eliminaron azeotrópicamente con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-

il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) como un sólido amarillo (111 mg, 49 %). ESI-MS *m/z* calc. 751.35156, se encontró 752.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC A.

Etapa 13: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-ciclobutil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (110 mg, 0.1395 mmol) en NMP anhidro (2.2 ml) y acetona (4.4 ml) se añadió *p*-TsCl (120 mg, 0.6295 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 2 min. Luego se añadió *N*-metilmorfolina (200 µl, 1.819 mmol) y la reacción se agitó a 52 °C durante 3 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución amarronada restante se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 30 min). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y se secaron para proporcionar un sólido amarillo (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (36 mg, 34 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.97 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 5H), 1.42 (s, 9H). ; ESI-MS *m/z* calc. 733.341, se encontró 734.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.99 minutos. Método de LC A.

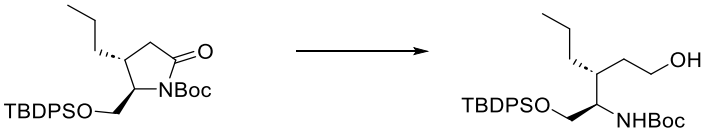
Ejemplo 71: Preparación del Compuesto 108

Etapa 1: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-propil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz secado por llama se cargó con yoduro de cobre (3.39 g, 17.800 mmol) en THF anhidro (40 ml). La mezcla heterogénea se enfrió hasta -78 °C y se añadió una solución de cloruro de propil magnesio (en Me-THF) (35 ml de 1 M, 35.000 mmol) gota a gota durante 30 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 1 h después de lo cual se añadió gota a gota una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.02 g, 8.9011 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante 0.5 horas manteniendo la temperatura interna por debajo de -78 °C. Luego se retiró el baño de hielo seco lo que permitió que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se puso en un baño helado y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se añadió EtOAc (100 ml), las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 100 ml) y salmuera (1 x 100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y los solventes se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-propil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (5.31 g, 72 %) como un aceite amarillo. ESI-MS m/z calc. 495.2805, se encontró 396.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.45 minutos. Método de LC S.

Etapa 2: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-propil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.78 g, 7.0380 mmol) en etanol (58 ml) a 50 °C se añadió borohidruro sódico (2.72 g, 71.896 mmol) por porciones durante 2 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió agua (50 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-

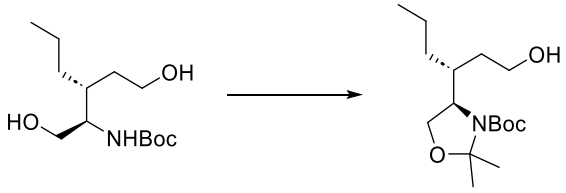
hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (3.58 g, 81 %) como un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.48 - 7.40 (m, 6H), 6.57 - 6.51 (m, 1H), 4.35 (t, *J* = 4.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.63 (m, 1H), 3.56 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.44 - 3.28 (solapado con agua, m, 2H), 1.61 - 1.53 (m, 1H), 1.49 - 1.09 (solapado con EtOAc. m, 15H), 0.98 (s, 9H), 0.84 - 0.76 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 499.3118, se encontró 500.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.34 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo



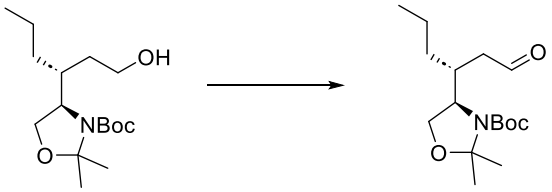
A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(2-hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (3.58 g, 5.7093 mmol) en THF anhidro (40 ml) a 0 °C se añadió una solución de TBAF (en THF) (10 ml de 1 M, 10.000 mmol). La reacción se agitó en el baño frío durante 1 hora y 30 minutos. La reacción se inactivó a 0 °C con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 5-80 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con DCM (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (1.39 g, 85 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.39 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 4.45 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.36 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.53 - 3.25 (solapado con agua, m, 5H), 1.61 - 1.44 (m, 2H), 1.41 - 1.08 (m, 14H), 0.83 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 261.194, se encontró 206.4 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos. Método de LC I.

Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (1.39 g, 4.8397 mmol) en DCM anhidro (25 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (10.200 g, 12 ml, 97.938 mmol) e hidrato de ácido p-toluenosulfónico (116 mg, 0.6098 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas, después se concentró bajo presión reducida y se particionó entre acetato de etilo (20 ml) y una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 20 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.56 g, 102 %) como un aceite de color naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.36 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.76 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.56 - 1.31 (m, 17H), 1.30 - 1.00 (m, 4H), 0.91 - 0.77 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 301.2253, se encontró 324.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.84 minutos. Método de LC I.

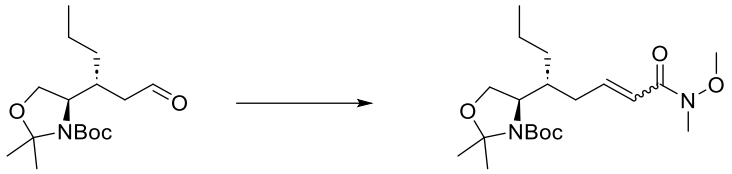
Etapa 5: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-(2-oxoetil)butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(2-hidroxietil)butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.46 g, 4.6064 mmol) en diclorometano (40 ml) enfriado a 0 °C se añadió agua (15 ml), bicarbonato de sodio (625 mg, 7.4399 mmol), bromuro de sodio (100 mg, 0.9719 mmol) y TEMPO (132 mg, 0.8448 mmol). A la solución bifásica se añadió una solución de hipoclorito sódico (en agua) (4 ml de 10 % p/p, 5.3733 mmol) lentamente gota a gota durante 5 minutos bajo agitación enérgica. Después de agitar durante 1 hora a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (50 ml). La mezcla se diluyó con DCM (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$ (50 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 50 ml) y salmuera (50 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (1.56 g, 96 %) un aceite de naranja pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.66 (s, 1H), 3.92 - 3.67 (m, 3H), 2.44 - 2.26 (m, 2H), 1.60

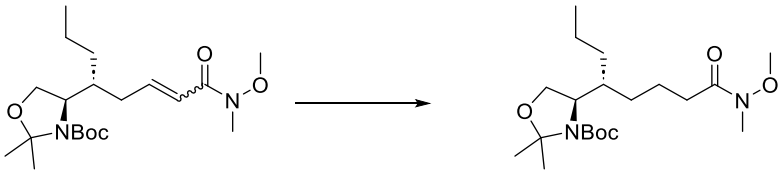
- 1.04 (m, 20H), 0.84 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 299.2097, se encontró 322.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de hidruro de sodio (en aceite mineral) (210 mg, 60 % p/p, 5.2505 mmol) en THF anhidro (20 ml) se añadió gota a gota 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1.1630 g, 1 ml, 4.8619 mmol) mientras se agitaba la suspensión a temperatura ambiente. Una vez que se detuvo la evolución del gas hidrógeno, esta solución se añadió gota a gota a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.56 g, 4.4288 mmol) en THF anhidro (20 ml) agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (2 g, 100 %) como un aceite naranja. Aislado como mezcla de estereoisómeros E/Z, proporción desconocida. ESI-MS m/z calc. 384.2624, se encontró 385.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

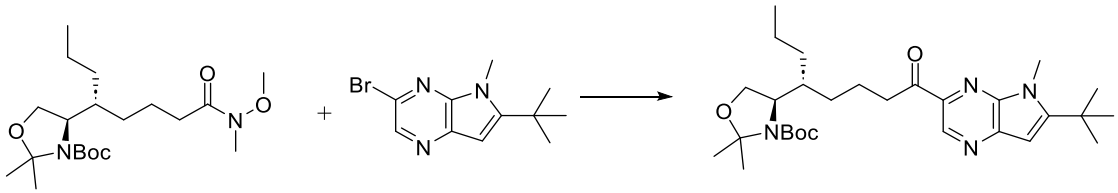
Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.43 g, 3.5331 mmol) en metanol (40 ml) burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y luego paladio sobre carbono (750 mg, 5 % p/p, 0.3524 mmol). La suspensión se roció con hidrógeno durante 10 minutos y a continuación se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1 hora. La suspensión se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite. La almohadilla se enjuagó con

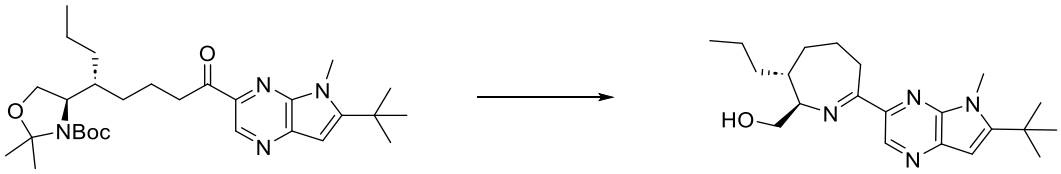
EtOAc (2 x 20 ml) y los filtrados orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.36 g, 99 %) como un aceite blanco turbio. ESI-MS m/z calc. 386.2781, se encontró 387.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC I.

Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (291.9 mg, 1.089 mmol) en tetrahidrofurano (5.4 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.42 ml de 2.5 M, 1.050 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.7761 mmol) en tetrahidrofurano (2.1 ml). La reacción se dejó agitar durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (21 ml) y se añadió cloruro de amonio (14 ml). La mezcla cruda se dejó calentar a temperatura ambiente y las fases se separaron. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 20 min) para dar (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (180.0 mg, 45 %) como un aceite naranja. ESI-MS m/z calc. 514.3519, se encontró 515.7$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos. Método de LC A.

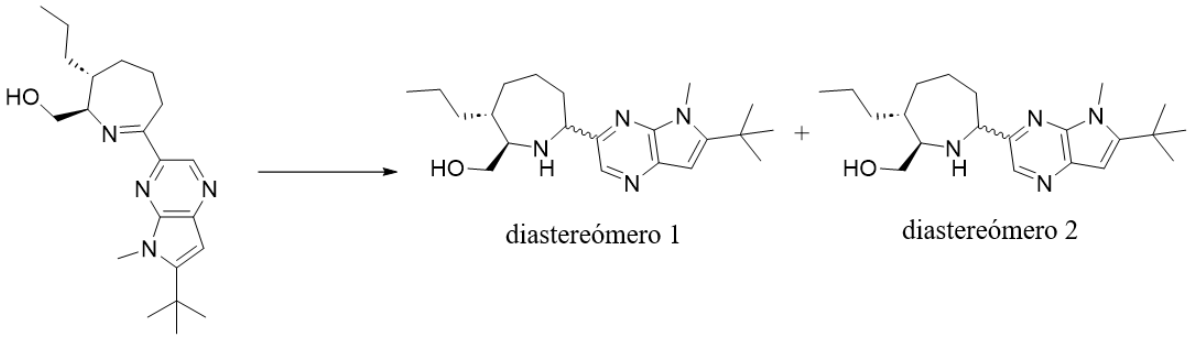
Etapa 9: [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-propil-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (180.0 mg, 0.3497 mmol) en 1,4-

dioxano (3.8 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1.8 ml de 4 M, 7.200 mmol) a ta. Se añadieron tres gotas de agua y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3x), luego se secó bajo alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (124.7 mg, 96 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.3$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.24 minutos. El material crudo se sacó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

Etapa 10: [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 y [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 2

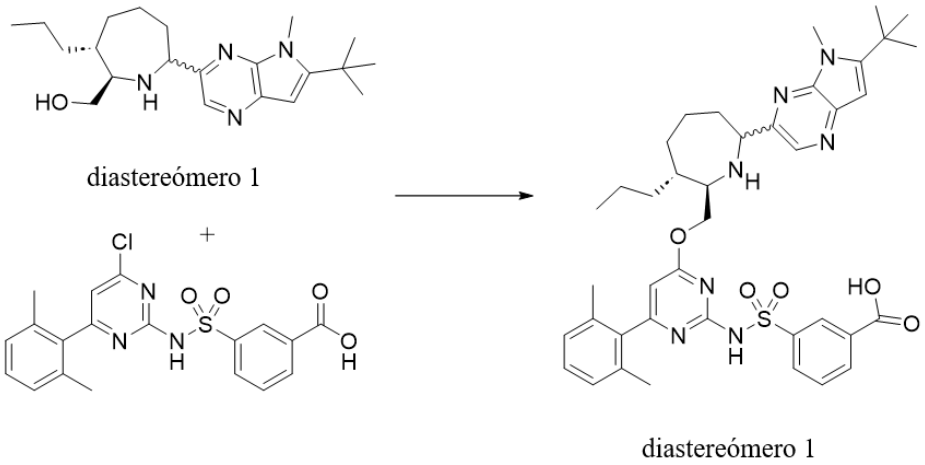


diastereómero 1 diastereómero 2

A una solución de [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-propil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (124.7 mg, 0.3358 mmol) en diclorometano anhidro (8.1 ml) a temperatura ambiente se añadió triacetilborohidruro de sodio (430.9 mg, 2.033 mmol). Tras 2 h, se añadió triacetoxiborohidruro sódico adicional (36.9 mg, 0.1741 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h más, se diluyó con DCM (10 ml) y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml). Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (2 x). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron. y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar 57.2 mg que se enviaron a separación por SFC. Este material se sometió a una separación SFC quiral utilizando un Phenomenex LUX-4 (21.2 x 250 mm, 5 μm) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 32 % (20 mM NH_3) a 70 ml/min de flujo en modo gradiente. La concentración de la muestra fue de 19.1 mg/ml en MeOH. El volumen de inyección fue de 500 μl con presión de salida variable y la longitud de onda de detección fue de 229 nm. Cada isómero se disolvió en THF y se concentró tres veces para dar el diastereómero 1, pico 1: [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-

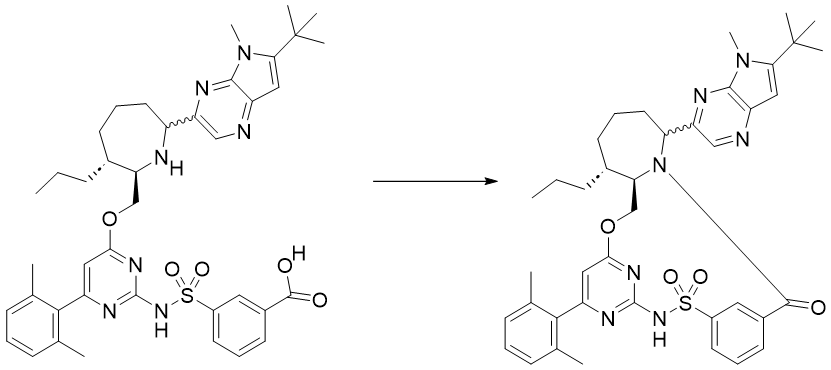
il)-3-propil-azepan-2-il]metanol (24.8 mg, 21 %) como un sólido blanco ESI-MS m/z calc. 358.27325, se encontró 359.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.20 minutos. y diastereómero 2, pico 2: [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metanol (15.2 mg, 13 %) como un sólido blanco ESI-MS m/z calc. 358.27325, se encontró 359.3(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.20 minutos. Método de LC A.

Etapa 11: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (28.90 mg, 0.06916 mmol) y [(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 (24.8 mg, 0.06917 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (0.43 ml) seguido de la adición de NaO*t*-Bu (35.8 mg, 0.3725 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5X). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (41.9 mg, 78 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 739.35156, se encontró 740.6 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. Método de LC A.

Etapa 12: (8*R*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-propil-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12(24),13,15,19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (Compuesto 108)

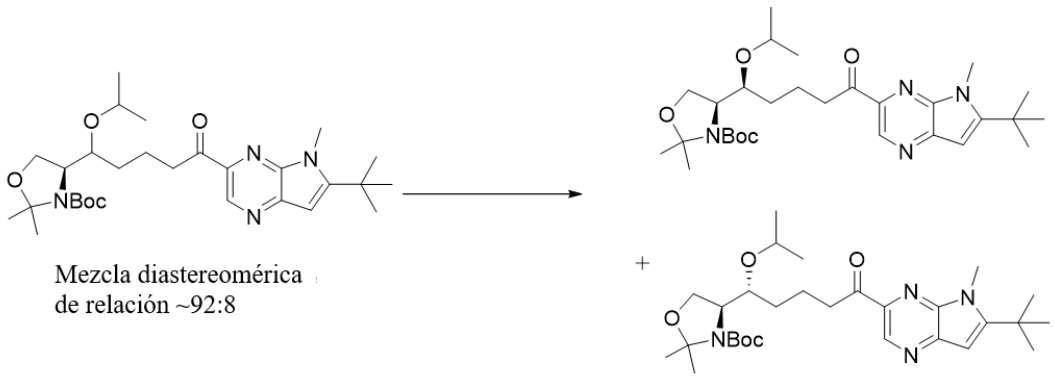


Diastereómero 1 Diastereómero 1

El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-propil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (41.9 mg, 0.05397 mmol) se disolvió en NMP (0.84 ml) y acetona (1.7 ml). Se añadió TsCl (32.4 mg, 0.1700 mmol) seguido de NMM (35.6 µl, 0.3238 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se tomó en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 25 min) para dar (8*R*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-propil-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12(24),13,15,19(23),20-hexaen-2-ona diastereómero 1 (19.7 mg, 49 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.95 - 5.83 (m, 2H), 4.89 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 1.96 - 1.87 (m, 3H), 1.87 - 1.78 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.40 - 1.23 (m, 4H), 0.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 721.341, se encontró 722.9$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.02 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 72: Preparación del Compuesto 109

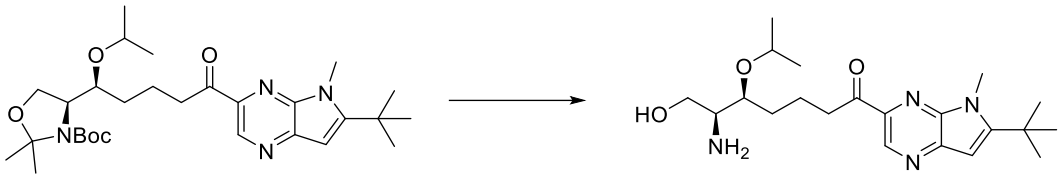
Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo, y (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una mezcla cruda que contiene (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (339 mg, 0.5027 mmol) se mezcló con otra mezcla cruda que contiene (4*S*)-4-[5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.0 g, 5.9469 mmol) en DMSO (10 ml). Ambas mezclas estaban constituidas por dos diastereómeros en una proporción ~90:10, estando el isómero mayor en la configuración 4*S*,1*S*, y se obtuvieron como fracciones cromatográficas menores impuras de una síntesis a gran escala (~100 g) del diastereómero 4*S*,1*R*. La solución se purificó directamente mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}; gradiente: 5-90 % de acetonitrilo en agua) para obtener 2.92 g del producto deseado como mezcla de diastereómeros en una proporción aproximada de 92:8. La mezcla de diastereómeros se sometió a separación quiral por SFC (Caudal: 100 ml/min, 30 % MeOH, columna: Celulosa 2, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 1,300 µl). Las fracciones más puras que contenían el pico de elución más rápido (pico 1 de SFC) se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.52 g, 72 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 4.03 - 3.89 (m, 2H), 3.87 - 3.65 (m, 2H), 3.40 - 3.21 (m, 2H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.84 - 1.69 (m, 1H), 1.67 - 1.41 (solapado con agua, m, 26H), 1.22 - 1.09 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 531.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Las fracciones más puras que contenían el pico de elución más lento (pico 2 de SFC) se combinaron y concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (205 mg, 6 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.17 - 4.05 (m, 4H), 4.04 - 3.66 (m, 4H), 3.37 - 3.20 (m, 2H), 2.00 - 1.77 (m, 2H), 1.67 - 1.42 (solapado con agua, m,

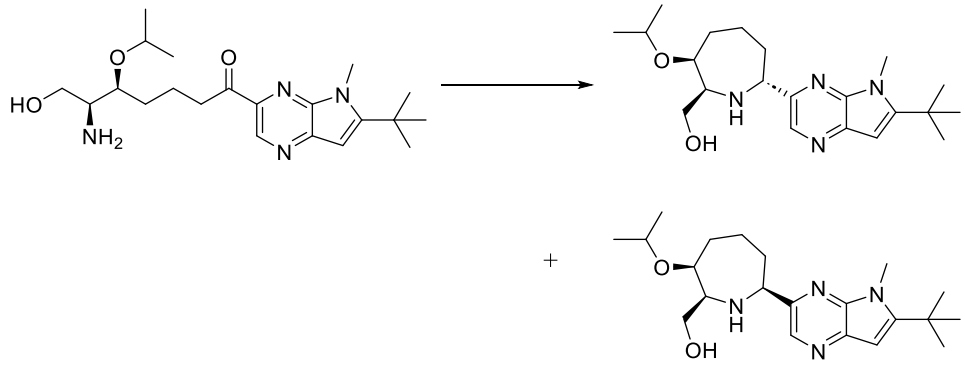
26H), 1.21 - 1.08 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 530.3468, se encontró 431.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.44 minutos. Método de LC U.

Etapa 2: (5*S*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona



A una solución de (4*S*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-isopropoxi-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.45 g, 4.4873 mmol) en tolueno (20 ml) se añadió agua (4.0000 g, 4 ml, 222.03 mmol) y una solución de HCl (en 1,4-dioxano) (12 ml de 4 M, 48.000 mmol) en una porción. La solución bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas y se añadió EtOAc (25 ml) a la mezcla. Se añadió agua (25 ml) y se separaron las fases. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa de HCl 1 M (3 x 10 ml). Las capas acuosas combinadas se enfriaron en un baño con hielo y se basificaron con una solución acuosa de NaOH 2 M (60 ml) hasta pH=12. La solución acuosa se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con DCM (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener crudo, tras liofilización, (5*S*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (1.67 g, 95 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 390.2631, se encontró 391.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC U.

Etapa 3: [(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol y [(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol

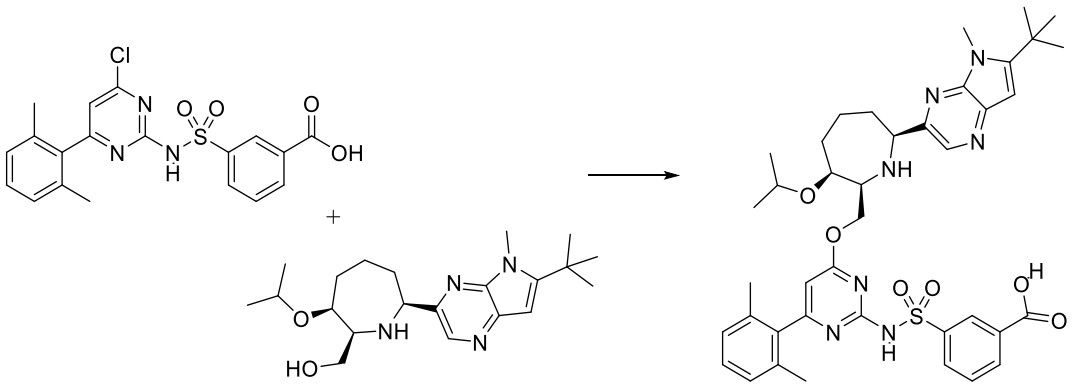


Una solución de (5*S*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-isopropoxi-heptan-1-ona (506 mg, 1.2944 mmol) en MeOH (20 ml) se calentó a 65 °C durante 18 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se diluyó con DCM anhidro (10 ml) y la solución se enfrió hasta 0 °C. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió una solución de DIBAL (en tolueno) (4 ml de 1 M, 4.0000 mmol) lentamente gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas y 20 minutos en el baño frío y se inactivó con una solución acuosa al 10 % de sal Rochelle (25 ml). La solución bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. Las fases se separaron, y la solución acuosa se extrajo con DCM (3 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 5-100 % en agua básica (bicarbonato de amonio/tampón de hidróxido de amonio pH = 10)). Las fracciones más puras que contenían el diastereómero deseado se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar, después de la liofilización, [(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (80.1 mg, 17 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.50 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 4H), 3.62 (dd, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.34 - 3.25 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.51 - 1.28 (m, 3H), 1.09 (s, 9H), 1.04 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 1.01 - 0.95 (m, 1H), 0.92 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.66 minutos.

Todas las fracciones que contenían ambos diastereómeros se combinaron y concentraron bajo presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}; gradiente: acetonitrilo al 5-55 % en agua básica (bicarbonato de amonio/tampón de hidróxido de amonio pH = 10)). Las fracciones más puras que contenían el (*S*,*S*,*S*)-diastereómero se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con salmuera (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio

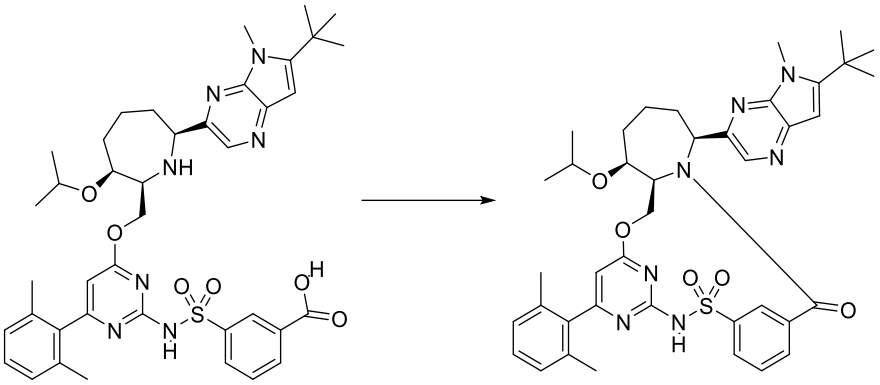
anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}; gradiente: 5-45 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones más puras que contenían el (*S*,*S*,*S*)-diastereómero se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida para proporcionar, después de la liofilización, [(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (137.1 mg, 28 %) como un sólido beige. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.45 (s, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.38 - 4.31 (m, 1H), 3.92 - 3.83 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.8, 4.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 3.46 - 3.36 (m, 1H), 3.32 (t, *J* = 3.3 Hz, 1H), 2.90 (dd, *J* = 8.2, 5.0 Hz, 1H), 1.89 - 1.63 (m, 4H), 1.15 - 0.94 (m, 17H), (2H ausente, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 374.2682, se encontró 375.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.64 minutos. Método de LC W.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (163.8 mg, 0.3920 mmol) y [(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (146.8 mg, 0.3920 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (2.5 ml) seguido de la adición de NaO*t*-Bu (204.7 mg, 2.130 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (235.0 mg, 76 %) como un sólido tostado. ESI-MS m/z calc. 755.3465, se encontró 756.1$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.59 minutos. Método de LC A.

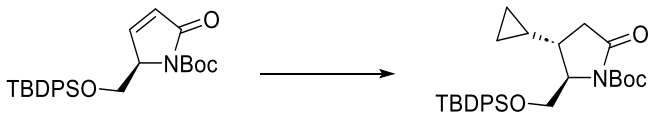
Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 109)



El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (235.0 mg, 0.2966 mmol) se disolvió en NMP (4.7 ml) y acetona (9.5 ml). Se añadió TsCl (171.5 mg, 0.8996 mmol) seguido de NMM (0.2 ml, 1.819 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones se extrajeron con EtOAc (3 x), se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (4*S*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (111 mg, 49 %) como un sólido de color canela. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 - 7.72 (m, 1H), 7.49 (d, *J* = 4.7 Hz, 2H), 7.26 - 7.23 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.89 - 5.79 (m, 2H), 4.99 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.87 - 4.80 (m, 1H), 4.13 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.94 (hept, *J* = 6.2 Hz, 1H), 2.42 - 2.33 (m, 1H), 2.25 (t, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.19 - 2.03 (m, 7H), 2.00 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 1H), 1.64 - 1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.81 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.29 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 737.33594, se encontró 738.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.80 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 73: Preparación del Compuesto 110

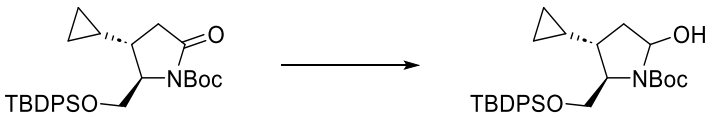
Etapa 1: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de bromuro de ciclopropil magnesio (solución en MeTHF) (24 ml de 1 M, 24.000 mmol) en tetrahidrofurano (75 ml) a -40 °C se añadió una suspensión de yoduro de cobre (1.93 g, 10.134 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) y la suspensión resultante se agitó 1 h a esa temperatura. A la suspensión a -40 °C se añadió una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 9.8421 mmol) en tetrahidrofurano (25 ml) gota a gota durante 1.25 horas. La reacción se agitó durante 15 min y se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Se añadió agua (100 ml) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}, Gradiente: 5-70 % de MeCN en agua) para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclopropil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.49 g, 89 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 - 7.56 (m, 4H), 7.48 - 7.35 (m, 6H), 4.08 - 4.03 (m, 1H), 3.83 (dd, *J* = 10.4, 4.8 Hz, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.4, 2.6 Hz, 1H), 2.91 (dd, *J* = 17.6, 8.8 Hz, 1H), 2.34 (dd, *J* = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 1.62 - 1.54 (solapado con agua, m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.04 (s, 9H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.21 - 0.13 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 493.2648, se encontró 516.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.5 minutos. Método de LC U.

9H), 1.04 (s, 9H), 0.95 - 0.84 (m, 1H), 0.58 - 0.49 (m, 2H), 0.21 - 0.13 (m, 2H).

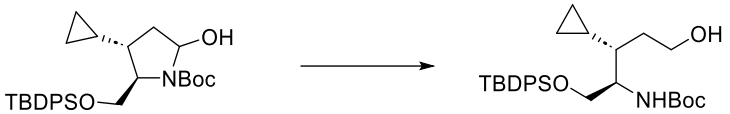
Etapa 2: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclopropil-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió gota a gota trietilborohidruro de litio en THF (8 ml de 1 M, 8.0000 mmol) a una solución de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetíl]-3-ciclopropil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (982 mg, 1.8558 mmol) en THF anhidro (20 ml) a - 78 °C. La reacción se agitó a - 78 °C durante 2 horas y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se dejó alcanzar lentamente los 0 °C, tras lo cual se añadió una solución acuosa de peróxido

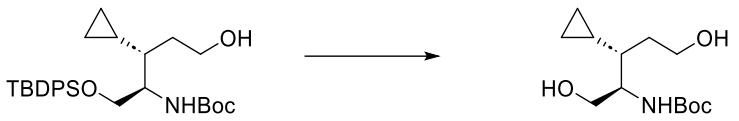
de hidrógeno en agua (435.05 mg, 1.1 ml, 4.4765 mmol) y la solución resultante se dejó agitando a esta temperatura durante 30 min a 0 °C. Se añadió diclorometano (50 ml) y se separaron las capas. La solución acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclopropil-5-hidroxi-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (894 mg, 95 %) como un aceite marrón ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.68 - 7.58 (m, 4H), 7.47 - 7.36 (m, 6H), 5.62 - 5.43 (m, 1H), 3.78 - 3.41 (m, 3H), 2.04 - 1.81 (m, 2H), 1.59 - 1.50 (m, 9H), 1.07 - 1.03 (m, 9H), 0.96 - 0.81 (m, 1H), 0.79 - 0.61 (m, 1H), 0.59 - 0.33 (m, 2H), 0.21 - -0.05 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 495.2805, se encontró 378.4 $(M-117)^+$; tiempo de retención: 2.7 minutos. Método de LC O.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-ciclopropil-4-hidroxi-butilo]carbamato de *terc*-butilo



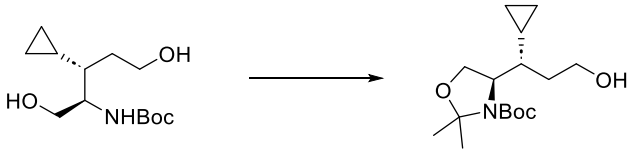
A una solución agitada de (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclopropil-5-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7.978 g, 14.098 mmol) en metanol (80 ml) se añadió lentamente $NaBH_4$ (14.2 g, 375.34 mmol). La mezcla de reacción se diluyó con metanol (80 ml). La reacción se calentó a 75 °C durante 2 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua (50 ml) y los volátiles se concentraron bajo presión reducida. A la solución acuosa resultante se añadió DCM (50 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener el producto crudo. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (gradiente: 5 a 100 % de MeOH en agua pura, 16 CV) para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclopropil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (4.167 g, 59 %) como un aceite amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.65 (td, *J* = 7.7, 1.5 Hz, 4H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 4.84 (m, 1H), 3.97 - 3.61 (m, 5H), 2.17 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (solapado con agua, m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 10H), 0.69 - 0.53 (m, 1H), 0.52 - 0.33 (m, 2H), 0.30 - 0.16 (m, 1H), 0.15 - 0.02 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 497.2961, se encontró 398.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.29 minutos. Método de LC S.

Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclopropil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclopropil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (6.532 g, 12,349 mmol) en THF anhidro (60 ml) se añadió TBAF en THF (40 ml de 1 M, 40.000 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en el baño frío durante 3 h. La reacción se inactivó a 0 °C con bicarbonato sódico acuoso saturado (50 ml) y EtOAc (50 ml). La solución bifásica se agitó durante 1 h a TA y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en columna C_{18} eluyendo de 55-90 % de ACN en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para dar *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclopropil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (2.806 g, 83 %) como un aceite transparente. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.45 - 6.30 (m, 1H), 4.40 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.31 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.59 - 3.37 (m, 5H), 1.62 - 1.52 (m, 1H), 1.50 - 1.40 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.97 - 0.82 (m, 1H), 0.57 - 0.45 (m, 1H), 0.45 - 0.30 (m, 2H), 0.11 - 0.01 (m, 2H).

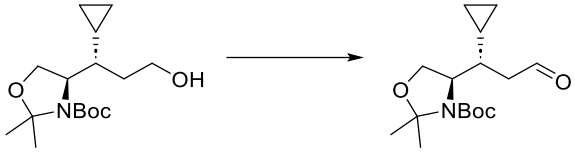
Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se disolvieron *N*-[(1*R*,2*S*)-2-ciclopropil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (726 mg, 2.5474 mmol) y 2,2-dimetoxipropano (297.50 mg, 350 µl, 2.8565 mmol) en acetona (20 ml) a temperatura ambiente. A la solución se añadió ácido para toluenosulfónico monohidratado (51 mg, 0.2681 mmol), y la solución naranja se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. A continuación, se añadió 2,2-dimetoxipropano (297.50 mg, 350 µl, 2.8565 mmol) a la mezcla de reacción. La solución se agitó 5 h. La mezcla se diluyó con *i*-PrOAc (200 ml) y la reacción se inactivó añadiendo bicarbonato sódico acuoso saturado (200 ml). La mezcla se agitó durante 5 min a TA y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico acuoso saturado (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el material crudo. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 5 a 100 % de MeCN en agua, 16 CV). Las fracciones del producto deseado se

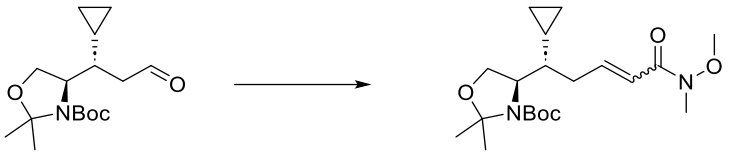
combinaron, se concentraron bajo presión reducida, se solubilizaron en DCM (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y evaporaron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (469 mg, 50 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 - 3.65 (m, 6H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.53 - 1.42 (m, 15H), 1.42 - 1.34 (m, 1H), 0.78 - 0.60 (m, 1H), 0.60 - 0.51 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 1H), 0.31 - 0.21 (m, 1H), 0.08 - -0.05 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 299.2097, se encontró 244.1 (M-55)+; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC X.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



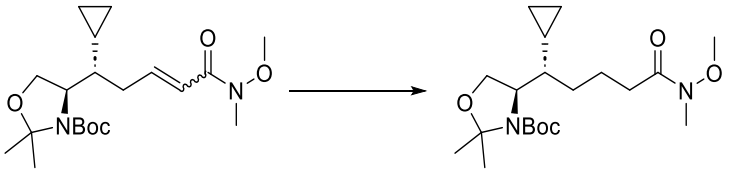
Una solución agitada de cloruro de oxalilo (2.9501 g, 2.0276 ml, 23.243 mmol) en DCM anhidro (50 ml) se enfrió hasta - 78 °C y se añadió una solución de dimetilsulfóxido (3.6322 g, 3.2990 ml, 46.486 mmol) gota a gota. La reacción se agitó durante 30 min a - 78 °C y luego se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2,355 g, 7.7476 mmol) en DCM anhidro (50 ml). La reacción se agitó durante 30 minutos a - 78 °C y después se añadió trietilamina (7.8398 g, 10.799 ml, 77.476 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml). La mezcla se agitó enérgicamente a temperatura ambiente durante 30 minutos, después se separaron las capas y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.63 g, 100 %) como un aceite amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.76 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H), 4.22 - 3.77 (solapado con impureza, m, 3H), 2.58 - 2.41 (solapado con impureza, m, 1H), 1.86 (br. s, 1H), 1.74 - 1.60 (solapado con agua, m, 1H), 1.48 (s, 15H), 0.79 - 0.68 (m, 1H), 0.66 - 0.56 (m, 1H), 0.52 - 0.41 (m, 1H), 0.40 - 0.30 (m, 1H), 0.07 - -0.07 (m, 1H). El crudo se utilizó directamente en la siguiente etapa sin purificación y el rendimiento se calculará en dos etapas.

Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio (suspensión en aceite) (205 mg, 60 % p/p, 5.1255 mmol) en THF (15 ml) se añadió 2-dietiloxifosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1.27 g, 5.3092 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió a una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.818 g, 5.8809 mmol) en THF (15 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 45 minutos. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y concentraron bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 5 a 100 % de MeCN en agua pura, 16 CV). 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 sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.6 g, 69 %) como un aceite amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.11 - 6.87 (m, 1H), 6.54 - 6.32 (m, 1H), 4.13 - 3.85 (m, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.54 - 2.35 (m, 1H), 2.34 -2.20 (m, 1H), 1.84 - 1.71 (m, 1H), 1.57 - 1.36 (m, 15H), 0.78 - 0.61 (m, 1H), 0.59 - 0.40 (m, 2H), 0.32 - 0.21 (m, 1H), 0.08 - -0.03 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 382.2468, se encontró 383.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.91 minutos. Método de LC I.

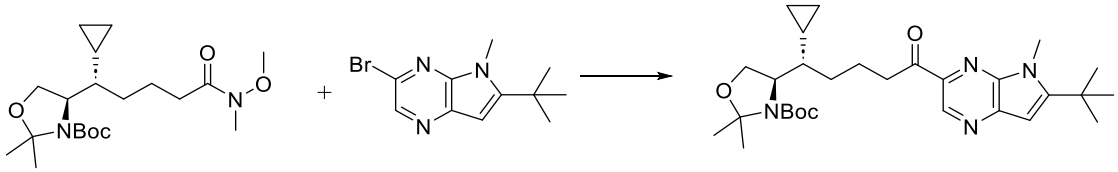
Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



El nitrógeno se burbujeó a una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.712 g, 4.1894 mmol) en metanol (70 ml) durante 10 minutos, luego se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo) (940 mg, 5 % p/p, 0.4416 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla

durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 10 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de Celite, se lavó con MeOH (50 ml) y se concentró bajo presión reducida. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 5 a 100 % de MeCN en agua pura, 16 CV). Las fracciones del producto deseado se concentraron bajo presión reducida para eliminar MeCN y el residuo acuoso se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.245 g, 76 %) como un aceite de color amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 - 3.89 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.26 - 3.09 (m, 3H), 2.58 - 2.26 (m, 2H), 1.81 - 1.64 (m, 5H), 1.54 - 1.31 (m, 15H), 0.72 - 0.54 (m, 1H), 0.53 - 0.36 (m, 2H), 0.27 - 0.15 (m, 1H), 0.08 - -0.11 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 384.2624, se encontró 385.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC X.

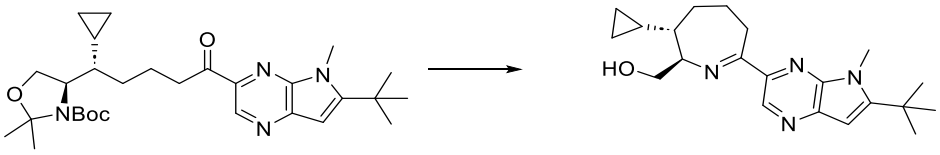
Etapa 9: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-ciclopropil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió *n*-BuLi (en hexano) (0.16 ml de 1.6 M, 0.2560 mmol) a una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina (66 mg, 0.2459 mmol) en THF anhidro (1 ml) mantenida a -78 °C y se dejó agitando a esta temperatura durante 15 min. A continuación se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclopropil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0.1235 mmol) en THF anhidro (0.5 µl) y se dejó agitando a -78 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (5 ml) y se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 10 min. La mezcla se extrajo con MeTHF (3 x 10 ml) y los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-ciclopropil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 58 %) como un aceite transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.29 - 9.00 (m, 1H), 6.98 -

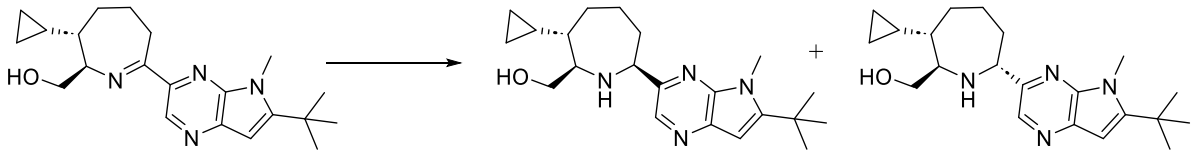
6.76 (m, 1H), 4.28 - 3.91 (m, 6H), 3.35 - 3.18 (m, 2H), 1.97 - 1.21 (m, 29H), 0.70 - 0.42 (m, 3H), 0.30-0.18 (m, 1H), 0.11 - -0.04 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 512.3363, se encontró 513.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.31 minutos. Método de LC 1C.

Etapa 10: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-ciclopropil-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (138 mg, 0.2692 mmol) en 1,4-dioxano (2.5 ml) se añadió agua (250 µl), ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (2.5 ml de 4 M, 10.00 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida hasta sequedad y se añadió agua (2 ml) al residuo y se concentró. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) y a continuación el producto se secó a alto vacío para obtener [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (sal de clorhidrato) (105 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 354.24197, se encontró 355.2$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.17 minutos. como una goma amarilla. Método de LC A.

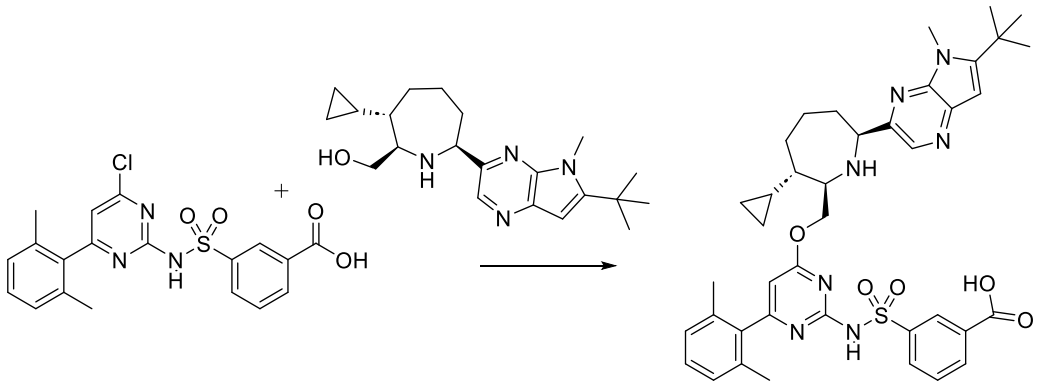
Etapa 11: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (104 mg, 0.2660 mmol) en diclorometano anhidro (1.0 ml) se añadieron ácido acético (35 µl, 0.6155 mmol) y DIPEA (150 µl, 0.8611 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Tras agitar durante 10 min, se añadió triacetoxiborohidruro sódico (180 mg, 0.8493 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 10 min y, tras enfriarse con metanol (1 ml) y agua (0.5 ml), la mezcla se concentró bajo presión reducida para producir material crudo como una goma de color marrón claro. Se purificó mediante cromatografía

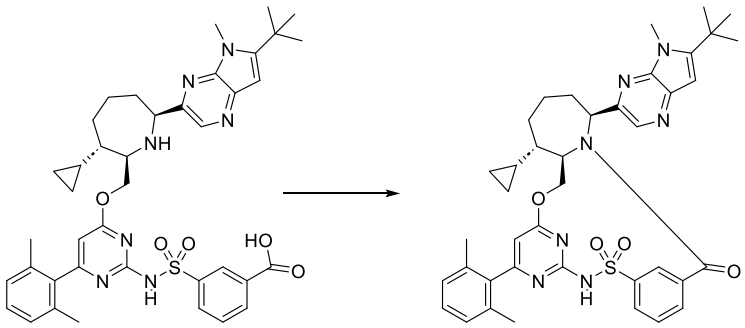
en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua con 5 mM de HCl, durante 20 minutos) para obtener [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (70 mg, 67 %) ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.3(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.11 minutos. como una goma amarilla. Los diastereómeros se separaron además por SFC preparativa [Método preparativo: Instrumento- Teledyne Isco ACCQ Prep SFC, ChiralPak IC (21.2 x 250 mm, 5 um), 40 °C, isocrático, 36 % MeOH + 20 mM NH3, flujo 70 ml/min, conc. 20 mg/ml (metanol, sin modificador), vol. iny.: 0.5 ml, presión 170 bar, longitud de onda 229 nm]. Los picos individuales se concentraron bajo presión reducida y el agua residual se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (5 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) para obtener diastereómeros puros como gomas blancas.Pico 1 de SFC (mayor): [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol (31 mg, 33 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.31 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.15 (dd, *J* = 8.0, 5.4 Hz, 1H), 4.03 (dd, *J* = 10.3, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.18 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.20 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.96 - 1.83 (m, 1H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.72 - 0.63 (m, 2H), 0.63 - 0.54 (m, 1H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.24 - 0.13 (m, 1H), 0.09 - 0.01 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.10 minutos. Pico 2 de SFC (menor): [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol (3 mg, 3 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.08 (dd, *J* = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 4.06 - 4.01 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.41 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.33 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 2H), 1.87 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.52 (m, 2H), 1.50 (s, 9H), 0.66 - 0.52 (m, 3H), 0.51 - 0.41 (m, 1H), 0.23 - 0.15 (m, 1H), 0.11 - 0.03 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.13 minutos. Método de LC A.

Etapa 12: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A través de una solución agitada de ácido [(2*R*,3*S*,7*S)*-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metanol (31 mg, 0.08695 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (38 mg, 0.09094 mmol) en tetrahidrohidrofurano (750 µl), se roció nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (60 mg, 0.6243 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y después de agitar durante 10 min, la reacción se dejó agitar a 42 °C durante 2 h. Después se retiró la fuente de calor y se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (1.5 ml de 1.0 M, 1.500 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Cualquier resto de agua se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40 mg, 59 %), ESI-MS m/z calc. 737.33594, se encontró 738.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. como un sólido blanco. Método de LC A.

Etapa 13: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-ciclopropil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 110)

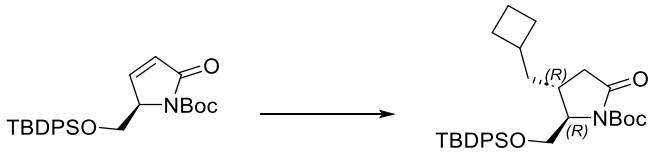


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-ciclopropil-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (40 mg, 0.05165 mmol) en NMP anhidro (800 µl) y acetona (1.6 ml) se añadió p-TsCl (35 mg, 0.1836 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 5 min. Luego se añadió *N*-metilmorfolina (60 µl, 0.5457 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 90 min. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se retiraron bajo presión

reducida. La solución amarronada restante se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 15 min). Las fracciones se combinaron y evaporaron, y se repurificaron por HPLC (acetonitrilo al 40-99 % en agua, 30 minutos de corrida, modificador de HCl) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8-ciclopropil-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (16 mg, 42 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 - 7.74 (m, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 - 5.85 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.65 - 4.57 (m, 1H), 4.23 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.23 - 2.08 (m, 2H), 2.06 (s, 6H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.94 - 1.86 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 0.89 - 0.87 (m, 1H), 0.56 - 0.51 (m, 1H), 0.28 - 0.23 (m, 1H), 0.09 - -0.02 (m, 1H), -0.67 - -0.73 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 719.3254, se encontró 720.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 74: Preparación del Compuesto 112

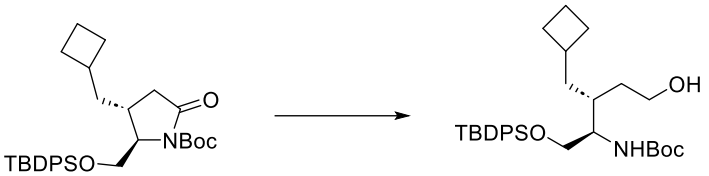
Etapa 1: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclobutilometil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de -40 °C de bromo(ciclobutilmetil)magnesio (solución en THF) (58 ml de 0.5 M, 29.000 mmol) en tetrahidrofurano (150 ml) se añadió yoduro de cobre (652 mg, 3.4235 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 25 minutos a esa temperatura. A la suspensión se añadió una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrolo-1-carboxilato de *terc*-butilo (10 g, 22.142 mmol) y clorotrimetilsilano (2.7392 g, 3.2 ml, 25.213 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) gota a gota durante 50 min. La mezcla se agitó durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (saturado, 25 ml) seguido de EtOAc (50 ml) y agua (50 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartucho, mediante elución con un gradiente de 5 a 100 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, el (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclobutilmetil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (12.48 g, 98 %) como un aceite amarillo con un ee de 98.1 %. ^{1}H NMR (400 MHz,

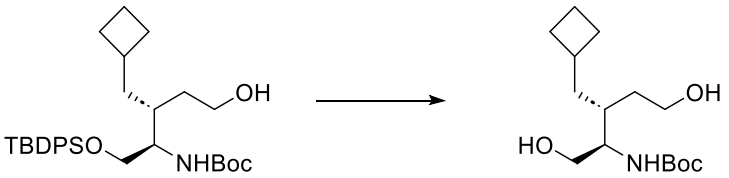
$CDCl_3$) δ 7.67 - 7.57 (m, 4H), 7.48 - 7.35 (m, 6H), 3.87 - 3.80 (m, 2H), 3.70 - 3.64 (m, 1H), 2.86 (dd, *J* = 17.7, 8.9 Hz, 1H), 2.38 - 2.21 (m, 2H), 2.13 (dd, *J* = 17.6, 2.0 Hz, 1H), 2.10 - 1.99 (se superpone con EtOAc, m, 2H), 1.95 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.59 (m, 2H), 1.58 - 1.54 (se superpone con agua, m, 1H), 1.54 - 1.47 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 521.2961, se encontró 422.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.57 minutos. Método de LC S.

Etapa 2: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclobutilometil)-4-hidroxi-butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(ciclobutilmetil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.25 g, 10.865 mmol) en etanol (90 ml) a 50 °C se añadió borohidruro de sodio (4.12 g, 108.90 mmol) por porción durante 5 minutos. La mezcla resultante se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se añadió agua (50 ml) y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa residual se diluyó con EtOAc (50 ml) y las fases se separaron. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (5.25 g, 82 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.63 (m, 4H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 3.75 - 3.56 (m, 4H), 2.40 - 2.27 (m, 1H), 2.05 - 1.96 (m, 2H), 1.90 - 1.73 (m, 3H), 1.71 - 1.64 (m, 4H), 1.61 - 1.48 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.35 - 1.22 (solapado con EtOAc, m, 2H), 1.07 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 525.3274, se encontró 426.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos. Método de LC I.

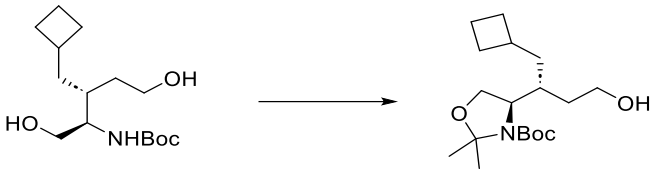
Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclobutilometil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 0 °C de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (1.9 g, 3.1402 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF) (6 ml de 1 M, 6.0000 mmol) gota a gota durante 1

min. La solución se agitó a esa temperatura durante 3 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato potásico (5 %, 40 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. A continuación, la suspensión se filtró sobre una almohadilla de arena que se lavó con EtOAc (3 x 20 ml) y agua (2 x 20 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartucho, mediante elución con un gradiente de 5 a 70 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (917.6 mg, 94 %) como un aceite incoloro.^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.47 - 6.35 (m, 1H), 4.43 (t, *J* = 5.4 Hz, 1H), 4.37 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.48 - 3.33 (se superpone con agua, m, 4H), 3.31 - 3.26 (se superpone con agua, m, 2H), 2.41 - 2.31 (se superpone con bandas laterales giratorias de DMSO, m, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.40 (m, 4H), 1.37 (s, 9H), 1.27 - 1.15 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 287.2097, se encontró 188.2 (M-99)+; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC I.

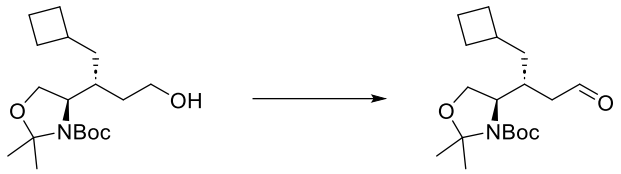
Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilometil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*R*)-2-(ciclobutilmetil)-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (1.9 g, 0.3107 mmol) en acetona (1 ml) a temperatura ambiente se añadieron 2,2-dimetoxipropano (170.00 mg, 0.2 ml, 1.6323 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidratado (8 mg, 0.0421 mmol). La reacción se agitó durante 18 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato sódico (sat., 2 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió *i*PrOAc (20 ml) y se eliminó bajo presión reducida 3 veces. Se añadieron *i*PrOAc (20 ml) y agua (20 ml), y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con *i*PrOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho de C_{18}, elución con un gradiente de 5 a 85 % de MeCN en agua para proporcionar, después de la evaporación, (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (56.6 mg, 56 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 - 4.01 (m, 1H), 3.96 - 3.62 (m, 4H), 2.81 - 2.71 (m,

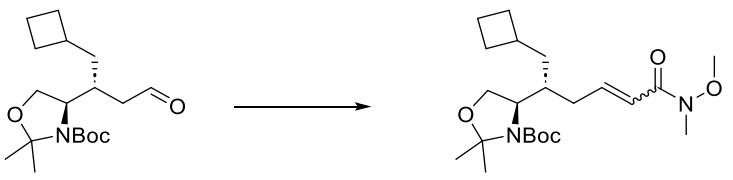
1H), 2.39 - 2.25 (m, 1H), 2.13 - 1.97 (m, 2H), 1.96 - 1.74 (m, 3H), 1.72 - 1.57 (m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.47 - 1.44 (m, 3H), 1.40 - 1.18 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 327.241, se encontró 350.2 (M+23)+; tiempo de retención: 1.97 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilometil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



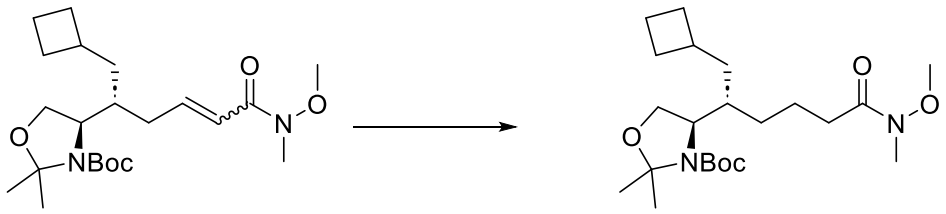
A una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.02 g, 2.8096 mmol) en diclorometano (28 ml) enfriado a 0 °C se añadió agua (10 ml), bicarbonato de sodio (382 mg, 4.5473 mmol), bromuro de sodio (61 mg, 0.5928 mmol) y TEMPO (79 mg, 0.5056 mmol). A la solución bifásica se añadió una solución de hipoclorito sódico (en agua) (2.42 ml de 10 % p/p, 3.2508 mmol) lentamente gota a gota durante 5 minutos bajo agitación enérgica. Tras agitarse durante 1 hora a 0 °C, se añadió de nuevo lentamente hipoclorito sódico (en agua) (0.6 ml de 10 % p/p, 0.8060 mmol). Después de agitarse durante otros 30 minutos a 0 °C, se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). La mezcla se diluyó con DCM (30 ml) y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 20 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$ (30 ml), una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 x 30 ml) y salmuera (30 ml). La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (962 mg, 100 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.74 (s, 1H), 3.96 - 3.89 (m, 1.5H), 3.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1.5H), 2.46 - 2.25 (m, 4H), 2.12 - 1.97 (m, 2.5H), 1.92 - 1.75 (m, 2.5H), 1.68 - 1.59 (solapado con agua, m, 6H), 1.49 (s, 9H), 1.48 (br. s., 3H). ESI-MS m/z calc. 325.2253, se encontró 348.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. Método de LC I.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilometil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de hidruro de sodio (en aceite mineral) (132 mg, 60 % p/p, 3,3003 mmol) en THF anhidro (12.5 ml) se añadió gota a gota 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (788.80 mg, 0.68 ml, 3.2976 mmol) mientras se agitaba la suspensión a temperatura ambiente. Una vez que se detuvo la evolución del gas hidrógeno, esta solución se añadió gota a gota a una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (962 mg, 2.8082 mmol) en THF anhidro (12.5 ml) agitada a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (30 ml). Esta mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.24 g, 100 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 - 6.87 (m, 1H), 6.54 - 6.34 (m, 1H), 4.26 - 4.14 (m, 1H), 4.00 - 3.79 (m, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.28 - 3.22 (m, 3H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 1.97 (solapado con EtOAc, m, 4H), 1.91 - 1.75 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 5H), 1.48 (s, 9H), 1.46 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 410.2781, se encontró 411.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos. Aislado como mezcla de estereoisómeros E/Z, proporción desconocida. Método de LC I.

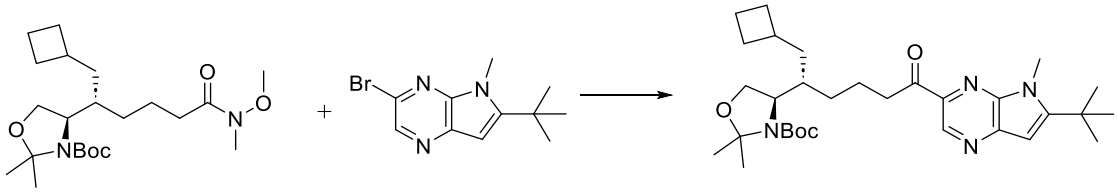
Etapa 7: (4*R*)-4-[((4*R*)1*S*)-1-(ciclobutilometil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de (4*R*)-4-[(1*R*)-1-(ciclobutilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.91 g, 6.1879 mmol) en metanol (80 ml) se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y luego se añadió paladio sobre carbono (1.25 g, 5 % p/p, 0.5873 mmol). La suspensión se roció con hidrógeno durante 15 minutos y a continuación se agitó en atmósfera de hidrógeno durante 1.5 horas. La suspensión se burbujeó con nitrógeno durante 10 minutos y, a continuación, se filtró a través de una almohadilla corta de Celite. La almohadilla se enjuagó con EtOAc (500 ml) y los filtrados orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100

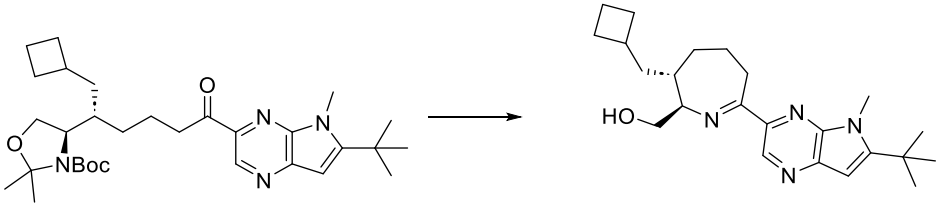
% de MeCN en agua) para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclobutilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.129 g, 82 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.10 - 1.95 (solapado con MeCN, m, 2H), 1.86 - 1.76 (m, 2H), 1.73 - 1.52 (m, 9H), 1.50 - 1.43 (m, 12H), 1.42 - 1.33 (m, 1H), 1.29 - 1.18 (m, 1H), 1.16 - 1.01 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 412.2937, se encontró 413.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.99 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-1-(ciclobutilometil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



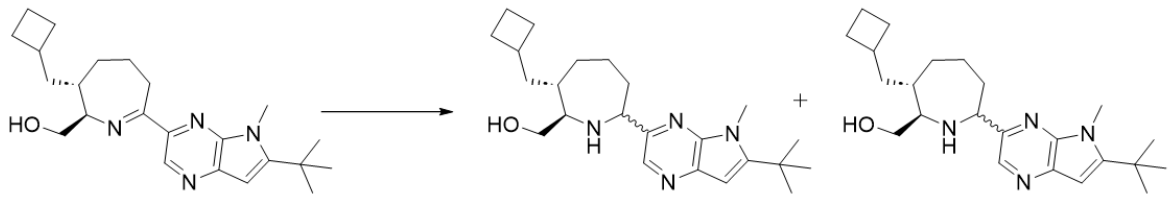
Se añadió gota a gota una solución de *n*-butillitio (400 µl de 2.5 M, 1,000 mmol) en hexanos a una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (273 mg, 1.018 mmol) en THF (5.4 ml) a -78 °C. Después de 5 minutos de agitación, una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclobutilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.7271 mmol) en THF (2.1 ml) como se añadió. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante otros 15 minutos. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de cloruro amónico (1× 50 ml) y salmuera (1× 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación mediante cromatografía rápida sobre gel de sílice (0-50 % EtOAc/hexanos durante 30 minutos) proporcionó (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-(ciclobutilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 26 %) como un aceite ligeramente amarillo. ESI-MS m/z calc. 540.36755, se encontró 541.5 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.57 minutos. Método de LC A.

Etapa 9: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilometil)-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



Se añadió HCl en 1,4-dioxano (1 ml de 4 M, 4,000 mmol) a una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-(ciclobutilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (103 mg, 0.1905 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml). Se añadió una gota de agua. La mezcla de reacción se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto crudo se azeotropó con tolueno (4× 6 ml) para proporcionar [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (73 mg, 100 %) como un aceite amarillo dorado. ESI-MS m/z calc. 382.27325, se encontró 383.3$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.36 minutos. Método de LC A.

Etapa 10: [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilometil)azepan-2-il]metanol, diastereómero 1, y [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilometil)azepan-2-il]metanol, diastereómero 2

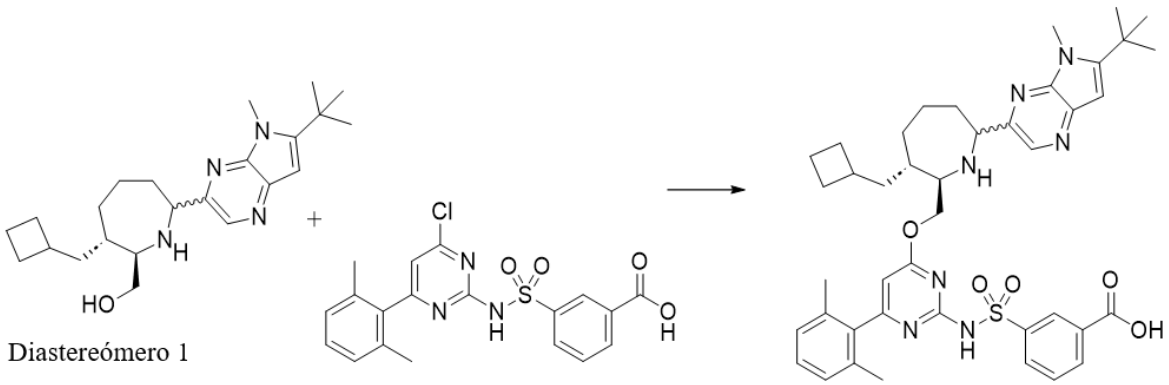


diastereómero 1 diastereómero 2

En un matraz de fondo redondo, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (202 mg, 0.9531 mmol) a [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (73 mg, 0.1908 mmol) en DCM (1.1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (1× 50 ml). La capa acuosa se acidificó a pH 4 con la adición de HCl 1 M. Se extrajo con EtOAc (1× 50 ml). Todas las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (mezcla diastereomérica, 66 mg, 82 %) como un sólido espumante amarillo. Los diastereómeros se separaron mediante SFC quiral utilizando una columna ChiralPak IC (21.2 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C. La fase móvil fue 32 % MeOH (20 mM NH3), 68 % CO2 a un flujo de 70 ml/min. Esto proporcionó [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metanol (19.0 mg, 52 %) como Pico 1, diastereómero 1, como un aceite incoloro transparente. ESI-MS m/z calc. 384.2889, se encontró 385.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.34 minutos. Esto también proporcionó [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-

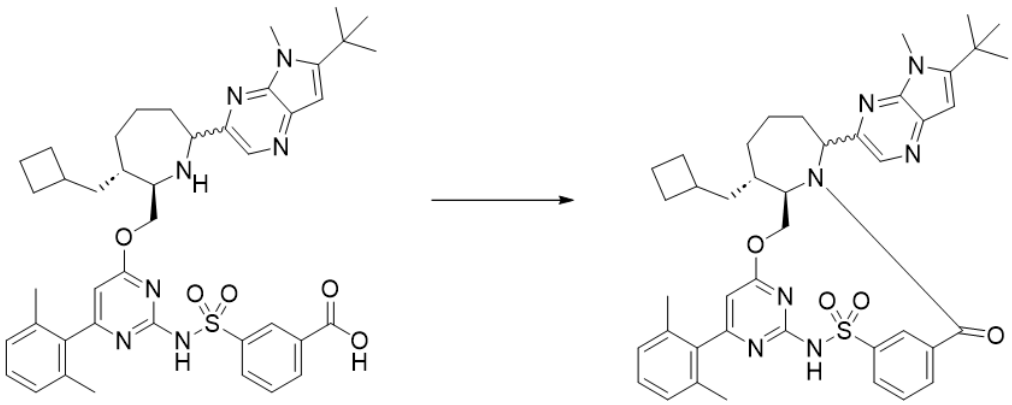
butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metanol (19.3 mg, 53 %) como Pico 2, diastereómero 2, como un aceite incoloro transparente. ESI-MS m/z calc. 384.2889, se encontró 385.3(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.34 minutos. Método de LC A.

Etapa 11: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilometil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 1



En un vial de 4 ml, se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (29 mg, 0.3018 mmol) a una mezcla de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (23 mg, 0.05504 mmol) y [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metanol, diastereómero 1 (19 mg, 0.04941 mmol) en THF (0.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 1× 50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (1× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (38 mg, 96 %) como un aceite amarillo transparente. ESI-MS m/z calc. 765.36725, se encontró 766.4(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC A.

Etapa 12: (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclobutilometil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (Compuesto 112)



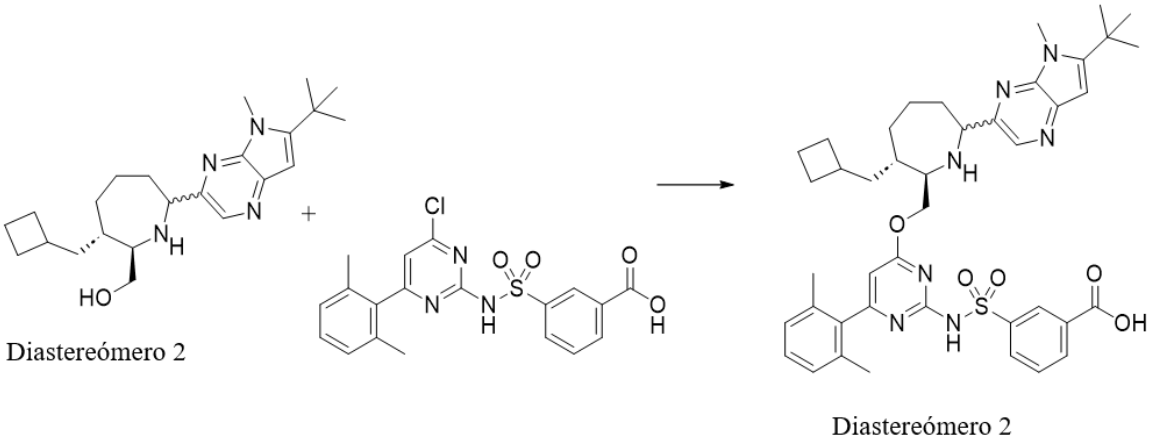
Diastereómero 1

Diastereómero 1

En un matraz de fondo redondo, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (23 mg, 0.1206 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 1 (38 mg, 0.04736 mmol) en acetona (2 ml) y NMP (1 ml). En último lugar se añadió 4-metilmorfolina (31 µl, 0.2820 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2.5 horas. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 1× 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-8-(ciclobutilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 1 (13.8 mg, 38 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 4.89 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.49 - 4.41 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.81 (m, 4H), 1.74 - 1.65 (m, 4H), 1.53 (s, 9H), 1.49 - 1.35 (m, 4H), 1.15 - 1.07 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 747.3567, se encontró 748.5$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.10 minutos. Método de LC A.

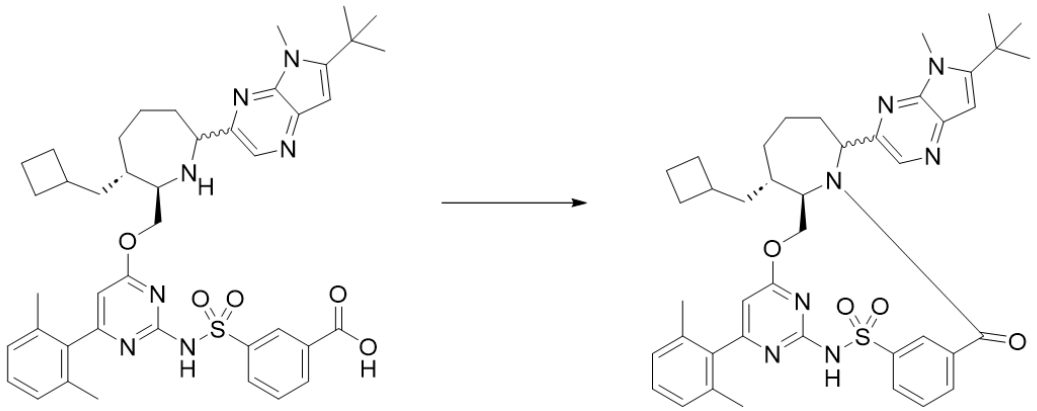
Ejemplo 75: Preparación del Compuesto 113

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilometil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico, diastereómero 2



En un vial de 4 ml, se añadió *terc*-butóxido de sodio sólido (29 mg, 0.3018 mmol) a una mezcla de ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (23 mg, 0.05504 mmol) y [(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metanol, diastereómero 2 (19.3 mg, 0.05019 mmol) en THF (0.2 ml). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante toda la noche. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 1× 50 ml). La capa acuosa se extrajo con DCM (1× 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación mediante HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/5 mM de HCl acuoso durante 15 minutos) proporcionó ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 2 (38 mg, 94 %) como un aceite amarillo transparente. ESI-MS m/z calc. 765.36725, se encontró 766.4$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC A.

Etapa 2: (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8-(ciclobutilometil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2



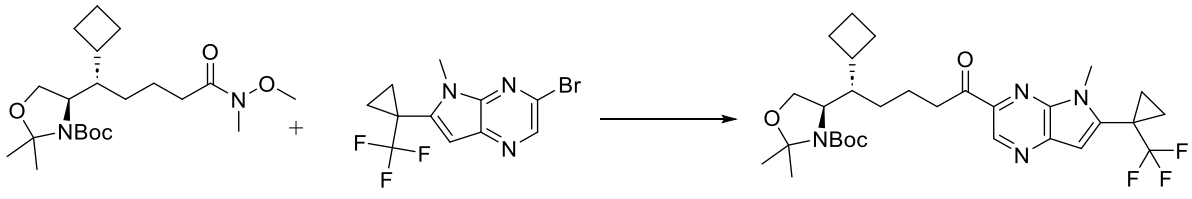
Diastereómero 2

Diastereómero 2

En un matraz de fondo redondo, se añadió cloruro de 4-metilbencenosulfonilo (23 mg, 0.1206 mmol) a una solución de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(ciclobutilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato), diastereómero 2 (38 mg, 0.04736 mmol) en acetona (2 ml) y NMP (1 ml). En último lugar se añadió 4-metilmorfolina (31 µl, 0.2820 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 55 °C durante 2.5 horas. Se diluyó con EtOAc (50 ml) y se lavó con HCl acuoso (1 M, 1× 50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. La purificación por HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 minutos) proporcionó (8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-8-(ciclobutilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^{6}-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona, diastereómero 2 (9.8 mg, 26 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 747.3567, se encontró 748.5(M+1)$^{+}$; tiempo de retención: 2.01 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 76: Preparación del Compuesto 115

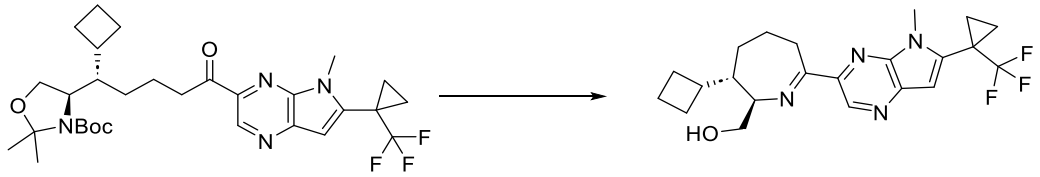
Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución amarilla agitada de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (715 mg, 2.234 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (10 ml) se añadió gota a gota una

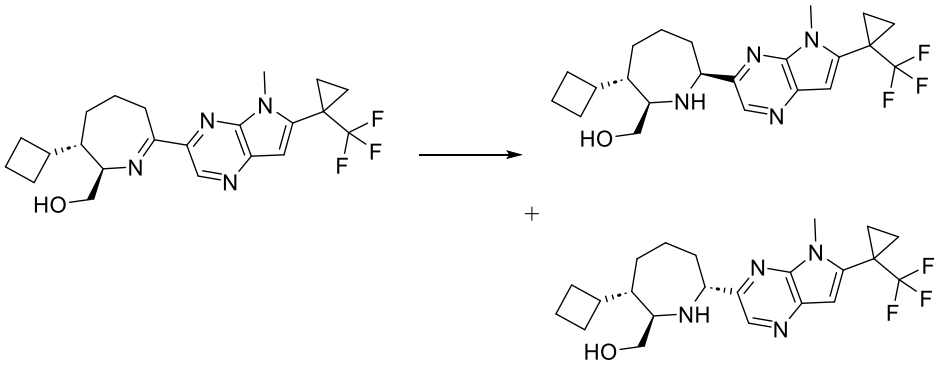
solución de *n*-BuLi (en hexanos) (800 µl de 2.5 M, 2.000 mmol) durante 2 min a -78 °C bajo nitrógeno. La solución roja resultante se agitó durante 6 min a esa temperatura. A continuación, se añadió lentamente una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (600 mg, 1.481 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4.0 ml). Tras 15 min a esa temperatura, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), seguido de la adición de EtOAc (25 ml). Se retiró el baño refrigerante y se dejó que la mezcla se calentara hasta aproximadamente 0 °C durante 15 min y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los compuestos orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida y se purificaron mediante cromatografía de fase inversa (30-99 % de MeCN en agua durante 20 min, sin modificador). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (505 mg, 59 %) ESI-MS m/z calc. 578.308, se encontró 579.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.03 minutos. como una película naranja. Método de LC C.

Etapa 2: [(2*R*,3*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-ciclobutil-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (505 mg, 0.8727 mmol) en 1,4-dioxano (9.0 ml) se añadió agua (900 µl), ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (8.0 ml de 4 M, 32.00 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 90 min. Los volátiles se retiraron, se añadió agua (4 ml) al residuo y se retiraron bajo presión reducida. El agua residual se coevaporó azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) y se secó a alto vacío para obtener [(2*R*,3*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (sal de clorhidrato) (399 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 420.21368, se encontró 421.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.29 minutos. como una goma amarilla. Método de LC A.

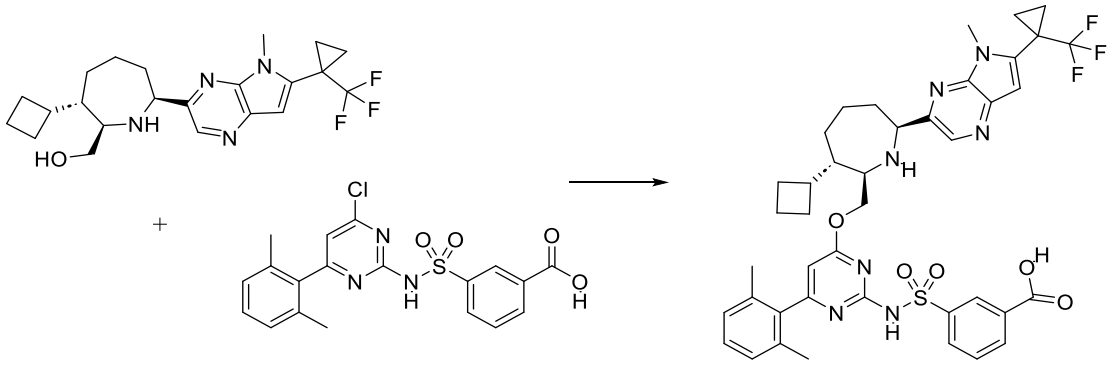
Etapa 3: [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol, y [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (399 mg, 0.8732 mmol) en diclorometano anhidro (4.0 ml) se añadieron ácido acético (100 µl, 1.758 mmol) y DIPEA (500 µl, 2.870 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras agitar durante 15 min, se añadió de golpe triacetoxiborohidruro sódico (600 mg, 2.831 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 30 min, luego se inactivó con metanol (5 ml) y agua (2 ml), después de concentrarse bajo presión reducida, el crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua que contenía HCl 5 mM, durante 20 minutos de corrida). El componente menor se desechó y el componente mayor (como mezcla de diastereómeros) se concentró bajo presión reducida, para obtener [(2*R*,3*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (375 mg, 94 %) ESI-MS m/z calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. como un aceite viscoso de color naranja. Se purificó adicionalmente por SFC [Método de preparación: Phenomenex LUX-4 (21.2 x 250 mm, 5 µm), 40 °C, gradiente (28 % a 34 %, luego a 28 %), fase móvil 28 % MeOH + 20 mM NH_3, flujo 70 ml/min, conc. 16.2 mg/ml (metanol, con una gota de solución 7 N NH3), vol. iny.: 0.5 ml, presión variable, longitud de onda 210 nm] para separar los diastereómeros (dos fracciones). La fracción principal (Pico-1) [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (138.0 mg, 37 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.39 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 4.05 (dd, *J* = 9.1, 4.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (dd, *J* = 10.4, 4.4 Hz, 1H), 3.15 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.77 (m, 3H), 1.76 - 1.62 (m, 5H), 1.61 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.47 (m, 1H), 1.47 - 1.37 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 2H). ESI-MS

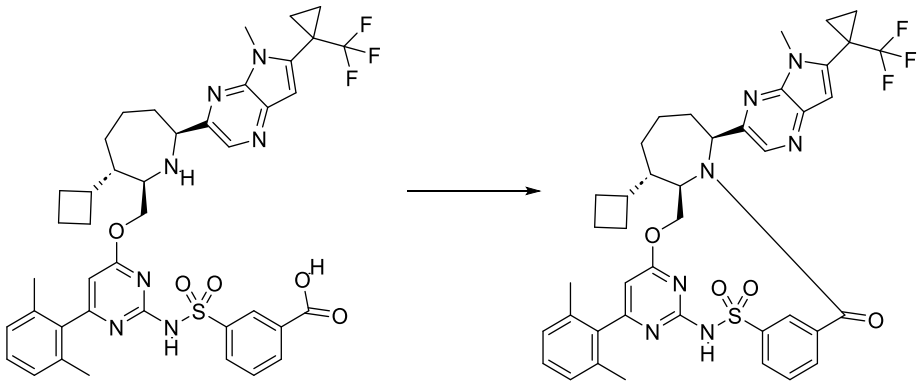
m/z calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.25 minutos. se obtuvo como un aceite viscoso de color amarillo pálido. La fracción menor (pico-2) [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (42 mg, 11 %) ESI-MS m/z calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.23 minutos. se obtuvo como un aceite viscoso de color amarillo pálido. Método de LC A.

Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A través de una solución agitada de ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (138 mg, 0.3266 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (148 mg, 0.3542 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3.0 ml), se roció nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (200 mg, 2.081 mmol) en una única porción a temperatura ambiente. Después de agitar durante 10 min, la reacción se dejó agitar a 42 °C durante 16 h. Después se retiró la fuente de calor y la reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (3.5 ml de 1.0 M, 3.500 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Las trazas de agua restante se eliminaron azeotrópicamente con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (272 mg, 99 %) ESI-MS m/z calc. 803.3077, se encontró 804.1$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. como un sólido amarillo. Método de LC A.

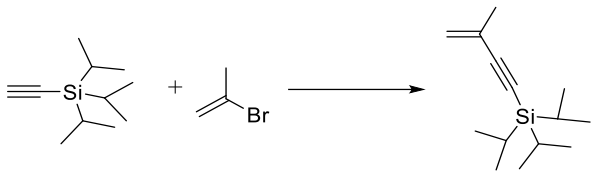
Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*R*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 115)



A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (272 mg, 0.3237 mmol) en NMP anhidro (5.5 ml) y acetona (11 ml), se añadieron p-TsCl (220 mg, 1.154 mmol) y *N*-metilmorfolina (360 µL, 3.274 mmol), en ese orden, a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La reacción se dejó agitar a 35 °C durante 13 h. Luego la reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución marrón restante se purificó por HPLC preparativa (acetonitrilo al 30-99 % en agua, que contiene HCl 5 mM como modificador, 15 minutos de corrida) para proporcionar (4*S*,8*S*,9*R*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (76 mg, 29 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.87 - 7.77 (m, 2H), 7.52 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.06 (dd, *J* = 11.6, 5.0 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.72 (m, 5H), 1.63 - 1.55 (m, 5H), 1.33 - 1.14 (m, 3H), 0.94 - 0.85 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 785.2971, se encontró 786.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.17 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 77: Preparación del Compuesto 121

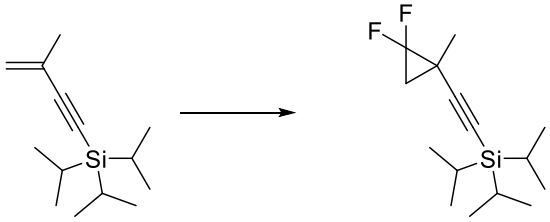
Etapa 1: Triisopropil(3-metilbut-3-en-1-inil)silano



En un tubo de presión, se añadió CuI (211 mg, 1.1079 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (390 mg, 0.5540 mmol) la mezcla se colocó bajo atmósfera de nitrógeno, después se añadieron THF (100 ml) y TEA (12.6 g, 124.52 mmol) seguido de etil(triisopropil)silano (10.1 g, 55.379 mmol) y 2-bromoprop-1-eno frío (8.9 g, 73.568 mmol). Se cerró el tubo y se calentó durante 2 h a 50 °C en un baño de aceite. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente, se particionó entre pentano (200 ml) y cloruro amónico acuoso saturado (300 ml) que contenía HCl (72 ml de 1 M, 72.000 mmol) y agua (300 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con pentano (2 x 300 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó en gel de sílice mediante elución en pentano al 100 % para proporcionar triisopropil(3-metilbut-3-en-1-inil)silano (12.85 g, 82 %) como un aceite transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.36 - 5.33 (m, 1H), 5.24 (quin, *J* = 1.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.89 (m, 3H), 1.10 - 1.07 (m, 21H). GCMS: EI-MS m/z calc. 222.1804, se encontró 222.1; Tiempo de retención: 8.32 minutos.

Método GCMS: Columna HP 5 ms Ultra Inerte 30 m x 250 µm x 0.25 µm. Modo de control: Flujo: 3.3 ml/min. Modo de relación de división: 33:1. Flujo de división: 165 ml/min. Gas portador: He. Temperatura del inyector: 250 °C. Temperatura FID: 300 °C, línea de transferencia MSD 250 °C. Retraso del disolvente 3 min. Temperatura del horno: isoterma a 70 °C durante 1 min, después calentamiento lineal a 10 °C/min hasta 140 °C, después 20 °C/min hasta 250 °C y después isoterma 250 °C durante 4 min. Tiempo de corrida 17.5 min.

Etapa 2: 2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil-triisopropil-silano

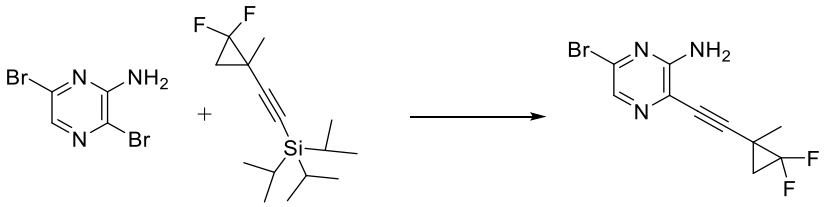


En un tubo sellado, se añadió trimetil(trifluorometil)silano (19.5 g, 137.14 mmol) a una suspensión de triisopropilo(3-metilbut-3-en-1-inil)silano (12.85 g, 45.637 mmol) y yoduro de sodio (3.7 g, 24.684 mmol) en THF (125 ml). Se tapó el tubo y se calentó a 70 °C durante 3 h. Una vez enfriada a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se particionó entre bicarbonato de sodio acuoso

saturado (200 ml) con tiosulfato de sodio acuoso saturado (50 ml) y pentano (200 ml). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo de nuevo con pentano (2 x 100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó en sulfato de magnesio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en pentano y después se filtró en una almohadilla gruesa de gel de sílice y la almohadilla de gel de sílice se lavó con más pentano para proporcionar, tras la concentración del eluyente, 2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil-triisopropil-silano (12 g, 89 %) como un aceite transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60 (ddd, *J* = 12.7, 7.4, 5.4 Hz, 1H), 1.42 (dd, *J* = 2.9, 2.0 Hz, 3H), 1.29 (ddd, *J* = 12.6, 7.5, 5.1 Hz, 1H), 1.09 - 1.03 (m, 21H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -133.20 (d, *J* = 145.8 Hz, 1F), -139.61 (d, *J* = 145.8 Hz, 1F). GCMS; EI-MS m/z calc. 272.1772, se encontró 272.0 ; Tiempo de retención: 8.94 minutos.

Método GCMS: Columna HP 5 ms Ultra Inerte 30 m x 250 µm x 0.25 µm. Modo de control: Flujo: 3.3 ml/min. Modo de relación de división: 33:1. Flujo de división: 165 ml/min. Gas portador: He. Temperatura del inyector: 250 °C. Temperatura FID: 300 °C, línea de transferencia MSD 250 °C. Retraso del disolvente 3 min. Temperatura del horno: isoterma a 70 °C durante 1 min, después calentamiento lineal a 10 °C/min hasta 140 °C, después 20 °C/min hasta 250 °C y después isoterma 250 °C durante 4 min. Tiempo de corrida 17.5 min.

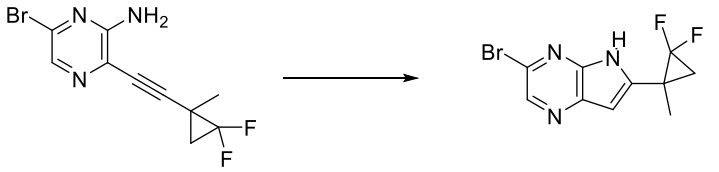
Etapa 3: 6-bromo-3-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil]pirazin-2-amina



A un matraz secado con llama se añadieron 3.6-dibromopirazin-2-amina (4.3 g, 17.003 mmol), yoduro de cobre(I) (967 mg, 5.0774 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (595 mg, 0.8477 mmol), trifenilfosfina (444 mg, 1.6928 mmol), trietilamina (3.4848 g, 4.8 ml, 34.438 mmol), THF (45 ml) y TBAF (como solución en THF) (6.7 ml de 1 M, 6.7000 mmol). La mezcla se desgasificó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 15 min. Luego, se añadió gota a gota 2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil-triisopropil-silano (2.4 g, 8.1307 mmol) durante 15 min y la reacción se agitó a 50 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se inactivó con agua (100 ml). Las dos fases se separaron y la acuosa se lavó con Me-THF (100 ml) y se extrajo de nuevo con EtOAc (50 ml X 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron para proporcionar un producto crudo (9.3 g)

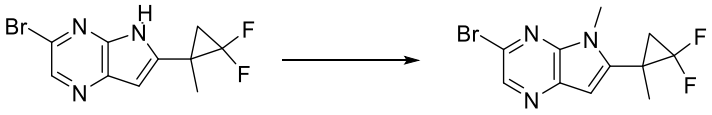
que se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} (gradiente: MeCN al 25-45 % en agua) para proporcionar 6-bromo-3-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil]pirazin-2-amina (1.11 g, 46 %) como polvo marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, Acetona-d6) δ 7.86 (s, 1H), 6.36 (br. s, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.55 - 1.52 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, Acetona-d6) δ -132.51 - -133.02 (m, 1F), -140.16 (d, *J* = 147.1 Hz, 1F). ESI-MS m/z calc. 286.987, se encontró 288.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.89 minutos. Método de LC U.

Etapa 4: 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 6-bromo-3-[2-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)etinil]pirazin-2-amina (1.02 g, 3.4662 mmol) en DMF anhidro (30 ml) a 0 °C bajo nitrógeno, se añadió NaH (60 % p/p en aceite) (320 mg, 60 % p/p, 8.0008 mmol). A continuación, la mezcla se agitó a 70 °C durante 1 hora. Después, se dejó enfriar la mezcla hasta 0 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. El precipitado resultante se filtró sobre Büchner y se lavó con agua destilada (3 x 100 ml). El precipitado se disolvió en EtOAc (200 ml), se secó sobre sulfato de sodio anhidro y el solvente se evaporó bajo presión reducida para proporcionar 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (990 mg, 99 %) como un polvo marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12.42 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 6.69 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 2.40 - 2.29 (m, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 3H).. ESI-MS m/z calc. 286.987, se encontró 288.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.82 minutos. Método de LC U.

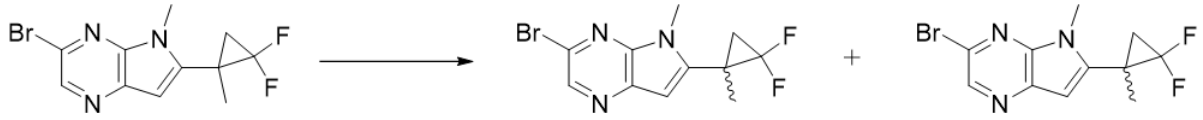
Etapa 5: 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución de 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (995 mg, 3.4503 mmol) en DMF (25 ml) en un matraz secado por llama (25 ml) se añadió carbonato de cesio (2.36 g, 7.2433 mmol). La mezcla se agitó en un baño de agua helada durante 15 minutos. A continuación, se inyectó sulfato de dimetilo (1.0374 g, 0.78 ml, 8.2247 mmol). Después, se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. La reacción se inactivó añadiendo agua (200 ml) y salmuera (50 ml) y se diluyó con Me-THF (150 ml). Las capas se separaron y la fase acuosa se extrajo con Me-THF (50 ml X 3). Las capas se separaron y las capas

orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml). Luego la solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida para proporcionar un producto crudo que se purificó por cromatografía en gel de sílice (gradiente: acetato de etilo de 2 % a 30 % en heptano, 9 CV). Las fracciones deseadas se recogieron y se evaporaron para proporcionar 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (718 mg, 68 %) como un sólido amarillento. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.47 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.87 (s, 3H), 1.96 - 1.88 (m, 1H), 1.70 - 1.63 (m, 1H), 1.62 - 1.59 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 301.0026, se encontró 302.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.31 minutos. Método de LC Z.

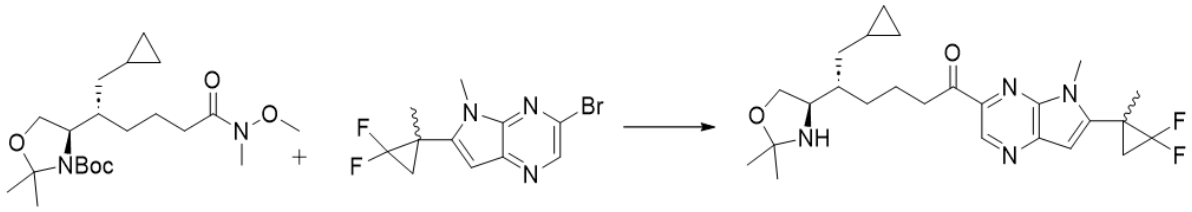
Etapa 6: 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina, enantiómero 1, y 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina, enantiómero 2



enantiómero 1 enantiómero 2

Una mezcla racémica de dos lotes de 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (85 mg, 0.2813 mmol) y (718 mg, 2.3623 mmol) se combinaron y se sometieron a una separación SFC mediante el uso de las siguientes condiciones: Columna i-Amylose 3 (250 x 30 mm), columna 5 μM a 40 °C, eluyente: 20 % de metanol y 80 % de CO2, caudal: 35.9 ml/min, concentración: 35 mg/ml en metanol (sin modificador), volumen de inyección: 500 μl, presión: 100 bar, longitud de onda: 210 nm. La evaporación de los solventes proporcionó los dos enantiómeros de la siguiente manera: enantiómero 1, pico 1 de SFC: 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (364 mg, 45 %) como un sólido de color amarillo-blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (br. s, 1H), 6.64 (s, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.64 (m, 1H), 1.64 - 1.59 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 301.0026, se encontró 302.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.31 minutos ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -132.43 (d, *J* = 152.6 Hz, 1F), -138.31 (d, *J* = 152.6 Hz, 1F); y enantiómero 2, pico 2 de SFC: 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (365 mg, 46 %) como un sólido amarillo-blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.61 - 8.39 (m, 1H), 6.69 - 6.57 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 1.98 - 1.87 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.63 - 1.57 (m, 3H). ESI-MS m/z calc. 301.0026, se encontró 302.0 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.31 minutos. ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -132.45 (d, *J* = 152.6 Hz, 1F), -138.32 (d, *J* = 152.6 Hz, 1F). Método de LC Z.

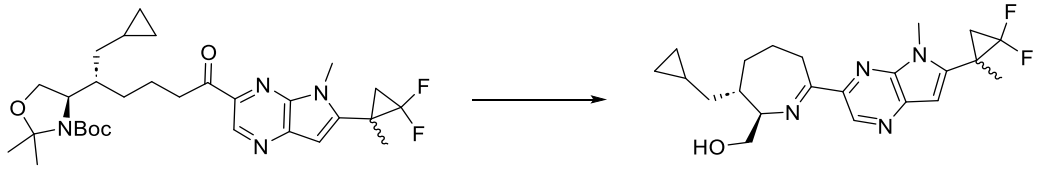
Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



enantiómero 1

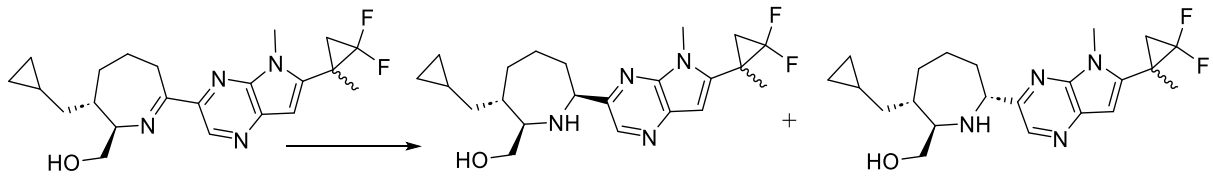
A una solución amarilla agitada de 3-bromo-6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina, enantiómero 1 (345 mg, 1.142 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (5 ml) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (450 µl de 2.5 M, 1.125 mmol) durante 2 min a -78 °C bajo nitrógeno. La solución roja resultante se agitó durante 10 min a esa temperatura. A continuación, se añadió lentamente una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 0.7527 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (2 ml). Tras 30 min a esa temperatura, se añadió cloruro de amonio acuoso saturado (10 ml), seguido de la adición de EtOAc (25 ml). La mezcla se dejó calentar hasta aproximadamente 0 °C durante 15 min y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 15 ml) y los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación se realizó mediante cromatografía en fase inversa (30-99 % de MeCN en agua durante 20 min, sin modificador). Los volátiles se eliminaron parcialmente bajo presión reducida. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 25 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 66 %) ESI-MS m/z calc. 560.3174, se encontró 561.2$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos. como una película amarilla. Método de LC A.

Etapa 8: [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (280 mg, 0.4994 mmol) en 1,4-dioxano (6.0 ml) se añadió agua (0.6 ml), ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (5.0 ml de 4 M, 20.00 mmol) a temperatura ambiente, y la reacción se agitó a esa temperatura durante 1 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida hasta sequedad y se añadió agua (10 ml) al residuo y se concentró. El agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) y después se secó a alto vacío para obtener [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (sal de clorhidrato) (219 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 402.2231, se encontró 403.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.10 minutos. como una goma amarilla. Método de LC A.

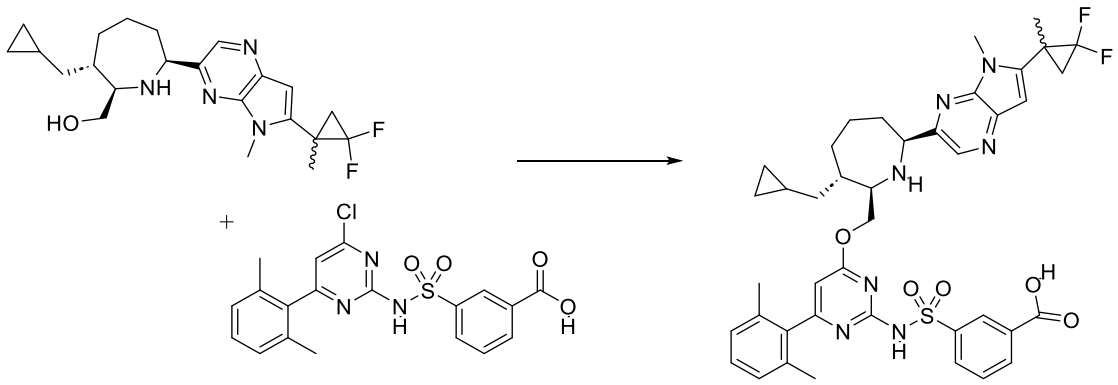
Etapa 9: [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (219 mg, 0.4989 mmol) en diclorometano anhidro (2.0 ml) se añadieron acético-ácido (60 µl, 1.055 mmol) y DIPEA (250 µl, 1.435 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Después de agitar durante 15 min, se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (340 mg, 1.604 mmol) y se continuó la agitación durante otros 20 min. La reacción se inactivó con metanol (5 ml) y agua (2 ml), luego se concentró bajo presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 % en agua que contenía HCl 5 mM, durante 20 minutos de corrida). Los picos separados (diastereómeros) se concentraron bajo presión reducida, el agua residual se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (5 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml) para proporcionar productos como goma marrón claro. Pico 1 (diastereómero mayor): [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (165 mg, 75 %) ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.44 (s, 1H), 9.79 - 9.11 (m, 2H), 7.18 - 6.89 (m, 1H), 4.86 - 4.53 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.69 (m, 1H), 3.39 - 3.14 (m, 1H), 2.60 - 2.37 (m, 2H), 2.36

- 2.21 (m, 2H), 2.13 - 1.98 (m, 3H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.66 (s, 3H), 1.54 - 1.37 (m, 1H), 1.34 - 1.16 (m, 1H), 0.79 - 0.61 (m, 1H), 0.61 - 0.48 (m, 1H), 0.49 - 0.39 (m, 1H), 0.18 - -0.06 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 404.23877, se encontró 405.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.15 minutos. Pico 2 (diastereómero menor): [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (31 mg, 14 %) ESI-MS m/z calc. 404.23877, se encontró 405.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.19 minutos. Método de LC A.

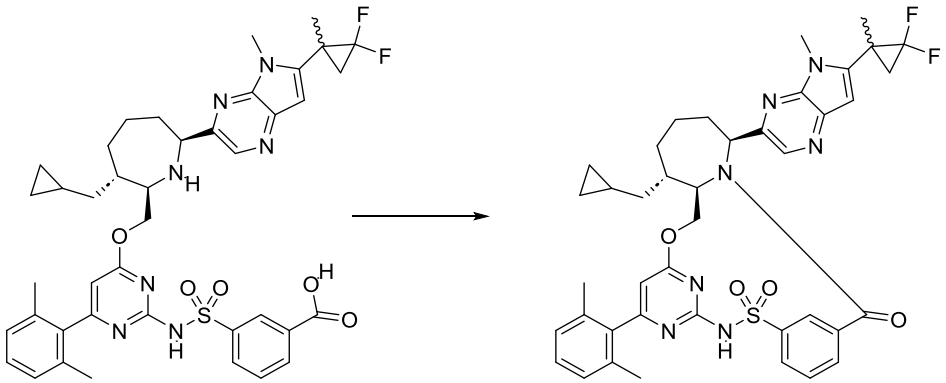
Etapa 10: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A través de una solución agitada de ácido [(2*R*,3*S*,*7S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (155 mg, 0.3515 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (170 mg, 0.4068 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (3.0 ml), se roció nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (240 mg, 2.497 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y después de agitar durante 10 min, la reacción se dejó agitar a 42 °C durante 4 h. Después se retiró la fuente de calor y se dejó enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (4.0 ml de 1.0 M, 4.000 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Las trazas de agua se eliminaron azeotrópicamente con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (265 mg, 92

%) ESI-MS m/z calc. 785.3171, se encontró 786.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. como un sólido amarillo. Método de LC A.

Etapa 11: (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-4-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 121)

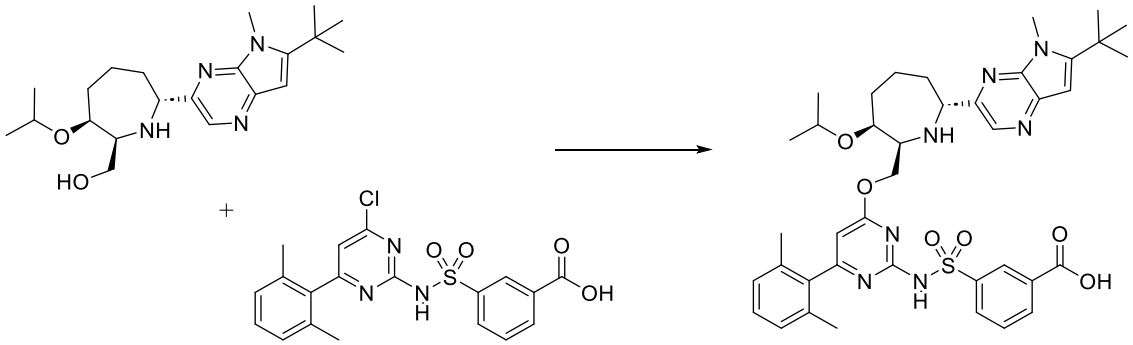


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (265 mg, 0.3222 mmol) en NMP anhidro (6 ml) y acetona (12 ml), se añadió p-TsCl (212 mg, 1.112 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno y la reacción se agitó durante 5 min. Después se añadió *N*-metilmorfolina (350 µL, 3.183 mmol) y la reacción se agitó a 35 °C durante 4 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución amarronada restante se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 15 min). Las fracciones se combinaron y evaporaron, luego se purificaron por segunda vez por HPLC (acetonitrilo al 40-99 % en agua, 30 minutos de corrida, modificador de HCl) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-4-[6-(2,2-difluoro-1-metil-ciclopropil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (127 mg, 49 %); ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.08 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.79 - 7.66 (m, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 6.80 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.25 - 6.09 (m, 1H), 6.09 - 5.93 (m, 1H), 5.11 - 4.84 (m, 1H), 4.78 - 4.59 (m, 1H), 4.19 (s, 3H), 4.03 - 3.84 (m, 1H), 2.59 - 2.28 (m, 3H), 2.26 (s, 6H), 2.19 - 2.11 (m, 2H), 2.10 - 2.02 (m, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.40 - 1.27 (m, 1H), 1.27 - 1.16 (m, 1H), 0.67 - 0.49 (m, 1H), 0.50 - 0.32 (m, 2H),

0.11 - -0.14 (m, 2H). ; ESI-MS m/z calc. 767.3065, se encontró 768.2(M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.04 minutos. Método de LC A.

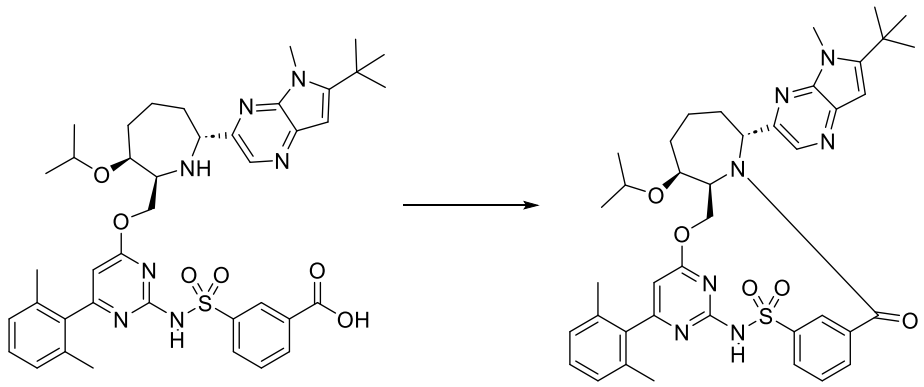
Ejemplo 78: Preparación del Compuesto 122

Etapa 1: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



[(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metanol (36 mg, 0.09612 mmol) se combinó con ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (40.5 mg, 0.09692 mmol) en THF anhidro (300 µl) en un vial con tapón de rosca y se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Se añadió *terc*-butóxido sódico (60 mg, 0.6243 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 minutos, después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La reacción se inactivó en HCl 1 M (10 ml) y se extrajo 3 x 15 ml de acetato de etilo. La capa acuosa se diluyó con un volumen igual de salmuera y se extrajo 3 x 10 ml adicionales de acetato de etilo. Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (75 mg, 98 %) ESI-MS m/z calc. 755.3465, se encontró 756.8 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 0.63 minutos., que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. Método de LC B.

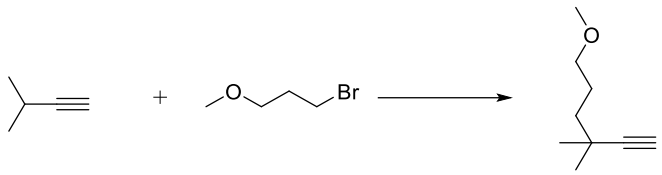
Etapa 2: (4*R*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 122)



El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-isopropoxi-azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (75 mg, 0.09465 mmol) se disolvió en NMP (1.5 ml) y acetona (3 ml). Se añadió TsCl (55 mg, 0.2885 mmol) seguido de 4-metilmorfolina (65 µl, 0.5912 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C. Después de 2 horas, se añadieron TsCl adicional (25 mg, 0.1311 mmol) y 4-metilmorfolina (30 µl, 0.2729 mmol). Después de un tiempo de reacción total de 20 horas, la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M, y las capas se separaron. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones puras se extrajeron con EtOAc (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (4*R*,8*S*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isopropoxi-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (22.5 mg, 31 %) como un sólido blanco.ESI-MS m/z calc. 737.33594, se encontró 738.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.97 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (t, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.29 (m, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.73 - 5.64 (m, 1H), 5.10 - 4.94 (m, 2H), 4.21 (s, 3H), 3.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.72 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.93 - 2.85 (m, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.30 - 2.21 (m, 2H), 2.13 (s, 6H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.57 (s, 9H), 1.26 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.21 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H). Método de LC A.

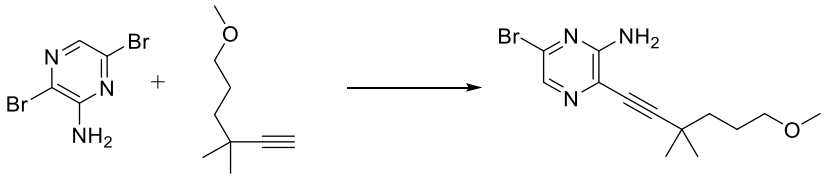
Ejemplo 79: Preparación del compuesto 123

Etapa 1: 6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-ina



A una solución agitada de 3-metilbut-1-ino (1.0 g, 14.68 mmol) en éter dietílico anhidro (5 ml) se añadió lentamente una solución de *n*-butilitio en hexanos (12 ml de 2.5 M, 30.00 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Al principio, se empezó a formar un precipitado blanco, pero después de la mitad de la adición, la reacción se volvió amarilla homogénea. Luego se añadió *N*,*N*,*N'*,*N'*-tetrametiletano-1,2-diamina (2.2 ml, 14.58 mmol) lentamente, y la reacción se convirtió en una suspensión amarilla pálida fina. La mezcla se agitó a 65 °C (temperatura del baño, reflujo suave) durante 2 h. La suspensión heterogénea roja se dejó enfriar a temperatura ambiente antes de colocarla en un baño a -78 °C. Luego se añadió lentamente una solución de 1-bromo-3-metoxi-propano (2.24 g, 14.64 mmol) en éter dietílico anhidro frío (2 ml). Al final de la adición, el color rojo se convirtió en una mezcla amarronada. Tras 1 hora a esa temperatura, se retiró el baño y se colocó la reacción en un baño de agua helada (0-4 °C). Se añadieron agua (20 ml) y éter dietílico (25 ml). Las capas se separaron. Las fases acuosas se extrajeron con éter dietílico (3 x 15 ml) y los orgánicos combinados se lavaron con agua (2 x 10 ml) y salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y el solvente se eliminó cuidadosamente parcialmente bajo presión reducida (500 mbar, temperatura del baño de 20 °C) para proporcionar 6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-ino (1.050 g, 51 %) ^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 3.40 (t, *J* = 6.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.12 - 2.02 (m, 2H), 1.45 - 1.40 (m, 2H), 1.19 (s, 6H). como un líquido amarillo.

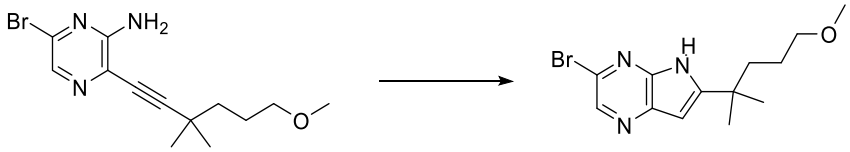
Etapa 2: 6-bromo-3-(6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-inil)pirazin-2-amina



Una solución agitada de 3.6-dibromopirazina-2-amina (2.2 g, 8.699 mmol) en THF anhidro (16.0 ml) se roció con nitrógeno durante 10 min. Luego se añadió trietilamina (1.4 ml, 10.04 mmol), yoduro de cobre (I) (115 mg, 0.6038 mmol) y bis(trifenilfosfina)paladio(II)™ (212 mg, 0.3020 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla amarilla heterogénea se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota 6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-ileno (2.00 g de 51 % p/p, 7.274 mmol) durante 5 min. Tras permanecer 2 horas a esa temperatura, la mezcla de color verde intenso se diluyó con acetato de etilo (100 ml). La suspensión se filtró sobre una almohadilla de gel de sílice y la torta de filtro se enjuagó

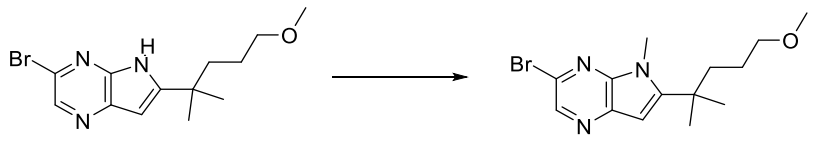
con acetato de etilo (2 x 20 ml). El filtrado naranja se concentró bajo presión reducida y se cargó en seco sobre Celite. La purificación mediante cromatografía en gel de sílice (columna de gel de sílice de 330 g, 0-20 % de acetato de etilo en hexanos durante 40 min, el pico se produjo en torno al 15 % de acetato de etilo) proporcionó 6-bromo-3-(6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-inil)pirazin-2-amina (482 mg, 21 %) como un sólido naranja-amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.80 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 3.23 (d, *J* = 0.8 Hz, 3H), 1.72 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.48 (m, 2H), 1.29 (s, 6H). ; ESI-MS m/z calc. 311.06332, se encontró 312.0(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.62 minutos. Método de LC A.

Etapa 3: 3-bromo-6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5H-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una suspensión naranja-amarilla agitada de 6-bromo-3-(6-metoxi-3,3-dimetil-hex-1-inil)pirazin-2-amina (480 mg, 1.537 mmol) en *terc*-butanol anhidro (8.0 ml) se añadió *terc*-butóxido de potasio sólido (900 mg, 8.020 mmol) en una porción a temperatura ambiente bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se dejó agitar a 82 °C durante 18 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el residuo se diluyó con agua helada (50 ml), se acidificó con HCl 1.0 M (6.0 ml), se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener el producto como un sólido tostado. 3-bromo-6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (471 mg, 98 %), ESI-MS m/z calc. 311.06332, se encontró 312.0 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. Método de LC A.

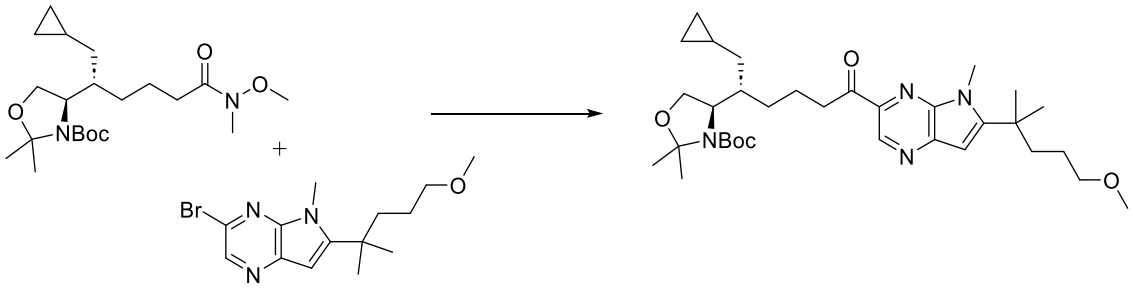
Etapa 4: 3-bromo-6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazina



A una solución agitada de 3-bromo-6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5*H*-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (471 mg, 1.509 mmol) en DMF anhidro (8 ml) se añadió NaH (en aceite mineral) (100 mg de 60 % p/p, 2.500 mmol) a 0 °C bajo nitrógeno. Tras agitar la mezcla de reacción durante 20 min, se añadió iodometano (275 mg, 1.937 mmol). Después de otras 2 h, a esa temperatura, se añadió agua helada (100 ml) con mucho cuidado (¡cuidado! efervescencia rápida), y la suspensión se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y se lavó con agua (3 x 25 ml). El sólido tostado se recogió y se diluyó con

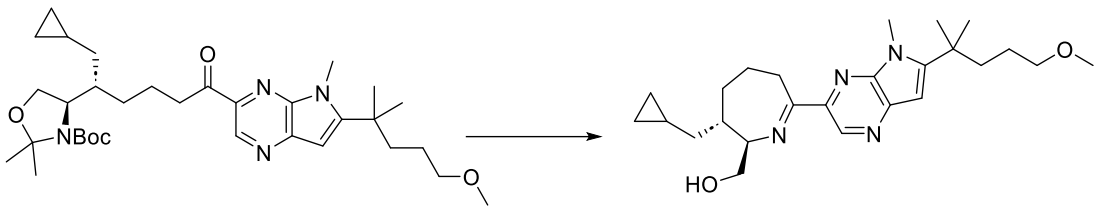
acetonitrilo. La suspensión se coevaporó con acetonitrilo (3 x 20 ml) y se secó al vacío para proporcionar 3-bromo-5-metil-6-(1-metilciclopropil)pirrolo[2,3-*b*]pirazina (978 mg, 98 %) como un sólido marrón. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.30 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 1.92 - 1.86 (m, 2H), 1.48 (s, 6H), 1.38 - 1.33 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 325.07898, se encontró 326.1(M+1)$^+$; tiempo de retención: 1.75 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



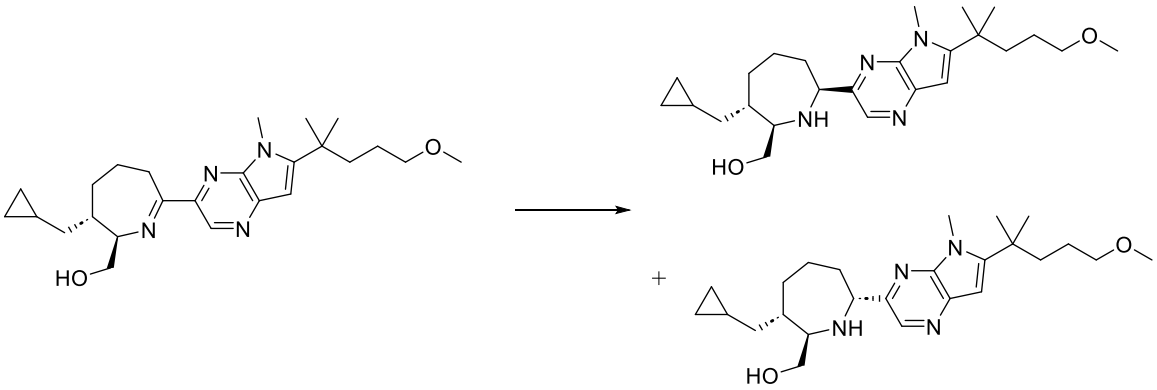
A una solución amarilla agitada de 3-bromo-6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (335 mg, 1.027 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (4 ml) se añadió gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (400 µl de 2.5 M, 1.000 mmol) a -78 °C bajo nitrógeno. La solución roja resultante se agitó durante 6 min a -78 °C. Luego se añadió lentamente una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (260 mg, 0.6269 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (1.5 ml). Tras 15 min a esa temperatura, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro amónico (10 ml) y se dejó que la reacción se calentara hasta aproximadamente 0 °C durante 15 min. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 ml) y los orgánicos combinados se concentraron bajo presión reducida, y el residuo se purificó por cromatografía en fase inversa (30-99 % de acetonitrilo en agua, sin modificador). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y el producto se volvió a secar eliminando azeotrópicamente el agua con acetonitrilo (2 x 15 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg, 26 %) ESI-MS m/z calc. 584.3938, se encontró 585.2 (M+1)$^+$; tiempo de retención: 2.38 minutos. como un aceite amarillo. Método de LC A.

Etapa 6: [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (95 mg, 0.1624 mmol) en dioxano anhidro (1.2 ml) se añadió agua (0.1 ml) agua (549.4 µl), seguido de ácido clorhídrico (en 1,4-dioxano) (1.5 ml de 4.0 M, 6.000 mmol) a temperatura ambiente, y se dejó agitar la reacción a esa temperatura durante 5 h. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida hasta sequedad y se añadió agua (3 ml) al residuo y se concentró. Luego el agua residual se eliminó azeotrópicamente con acetonitrilo (3 x 10 ml), seguido de tolueno (3 x 10 ml). Después del secado adicional, el crudo se obtuvo como una goma naranja-amarilla. [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (75 mg, 100 %) ESI-MS m/z calc. 426.29947, se encontró 427.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.27 minutos. Método de LC A.

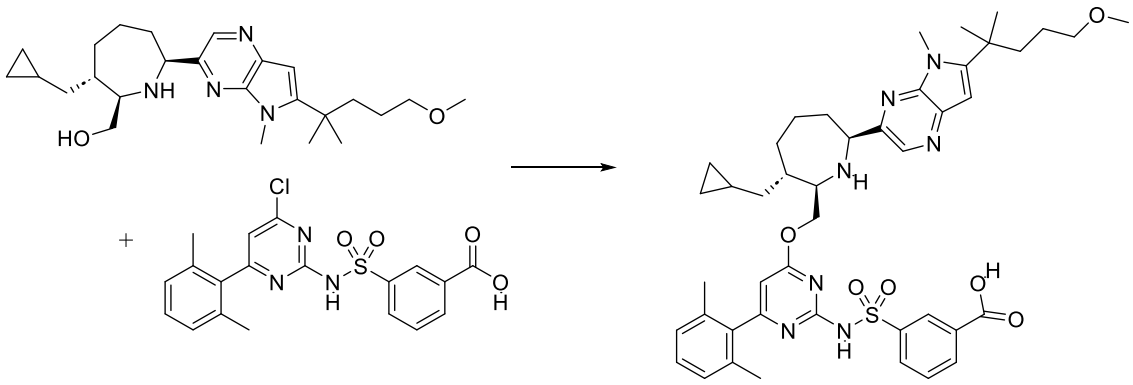
Etapa 7: [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol



A una solución agitada de [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (75 mg, 0.1620 mmol) en diclorometano anhidro (700 µl) se añadió ácido acético (20 µl, 0.3517 mmol) y DIPEA (80 µl, 0.4593 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno. Tras agitar durante 15 min, se añadió de golpe triacetoxiborohidruro sódico (110 mg, 0.5190 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 15 min, después se inactivó con metanol (2 ml) y agua (0.5 ml), Tras

concentrar bajo presión reducida, el crudo se purificó por cromatografía en fase inversa (10-99 % de acetonitrilo en agua con 5 mM de HCl, durante 20 min) para dar una mezcla de diastereómeros de [(2*R*,3*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (sal de clorhidrato) (65 mg, 86 %) ESI-MS m/z calc. 428.31512, se encontró 429.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.24 minutos como un aceite viscoso de color naranja. Los diastereómeros se separaron por SFC [columna Phenomenex LUX-4 ((21.2 x 250 mm, 5 μm), 40 ºC, gradiente (28 % de metanol + NH_3 20 mM), 70 ml/min, vol. de inyección: 0.5 ml, conc. 21.4 mg/ml en metanol (sin modificador), presión variable, longitud de onda 229 nm.] para proporcionar dos fracciones. El diastereómero principal (Pico-1) [(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (19 mg, 27 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.32 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.03 (dd, *J* = 9.5, 4.6 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.30 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (t, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.71 (td, *J* = 9.5, 4.1 Hz, 1H), 2.21 - 2.13 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.95 - 1.79 (m, 5H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.66 - 1.59 (m, 1H), 1.48 (s, 6H), 1.42 - 1.33 (m, 3H), 1.22 - 1.13 (m, 1H), 0.75 - 0.65 (m, 1H), 0.55 - 0.40 (m, 2H), 0.14 - 0.05 (m, 1H), 0.05 - -0.03 (m, 1H). ; ESI-MS m/z calc. 428.31512, se encontró 429.3$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.24 minutos. se obtuvo como un aceite viscoso amarillo. El diastereómero menor (pico-2) [(2*R*,3*S*,7*R*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (6 mg, 8 %) se obtuvo como un aceite viscoso amarillo. Método de LC A.

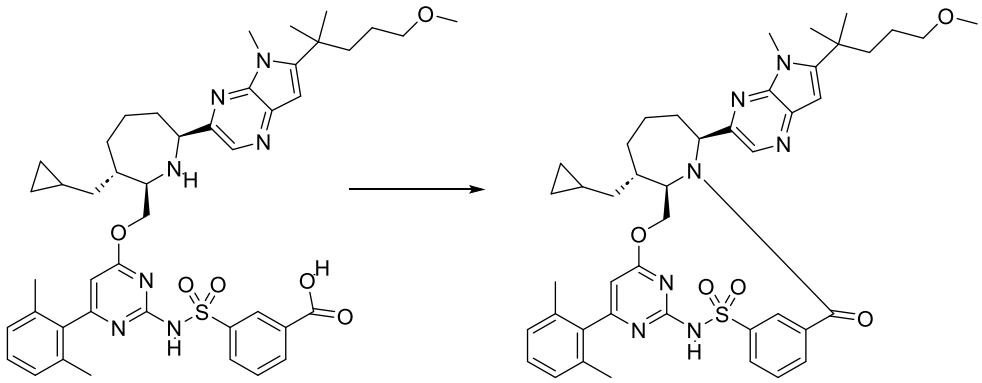
Etapa 8: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A través de una solución agitada de ácido [(2*R*,3*S*,*7S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (19 mg, 0.04433 mmol) y 3-

[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (22 mg, 0.05265 mmol) en tetrahidrofurano anhidro (500 µl), se roció nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió *terc*-butóxido de sodio (30 mg, 0.3122 mmol) en una única porción a temperatura ambiente y después de agitar durante 5 min, la reacción se dejó agitar a 42 °C durante 16 h. Después se retiró la fuente de calor y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo (20 ml) y se acidificó con ácido clorhídrico (500 µL de 1.0 M, 0.5000 mmol). La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 15 min). Las fracciones combinadas se concentraron bajo presión reducida y las trazas de agua se eliminaron azeotrópicamente con acetonitrilo (2 x 10 ml) y tolueno (2 x 10 ml) para obtener ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 80 %) ESI-MS m/z calc. 809.39343, se encontró 810.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.60 minutos como un sólido amarillo. Método de LC B.

Etapa 9: (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butilo)-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 123)

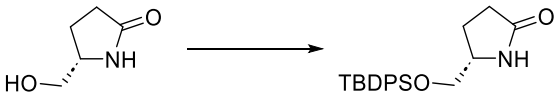


A una solución agitada de ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-3-(ciclopropilmetil)-7-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (30 mg, 0.03544 mmol) en NMP anhidro (0.6 ml) y acetona (1.2 ml), se añadió p-TsCl (25 mg, 0.1311 mmol) a temperatura ambiente bajo nitrógeno, seguido de la adición de *N*-metilmorfolina (30 mg, 0.2966 mmol). La reacción se dejó agitar a 35 °C

durante 2 h. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución amarronada restante se sometió a HPLC preparativa (30-99 % de acetonitrilo en agua, con 5 mM de HCl como modificador, corrida de 15 min). El producto se repurificó por HPLC (acetonitrilo al 40-99 % en agua, 30 minutos de corrida, modificador de HCl) para proporcionar el producto como un sólido amarillo. (4*S*,8*S*,9*R*)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[6-(4-metoxi-1,1-dimetil-butil)-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (4.7 mg, 16 %), ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.44 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 2H), 4.85 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.43 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 2H), 3.27 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.99 - 1.89 (m, 3H), 1.89 - 1.78 (m, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.47 (s, 3H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 1H), 1.04 - 0.97 (m, 1H), 0.42 - 0.31 (m, 1H), 0.30 - 0.15 (m, 2H), -0.14 - -0.30 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 791.3829, se encontró 792.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC A.

Ejemplo 80: Preparación del Compuesto 126 y Compuesto 127

Etapa 1: (5*S*)-5-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona



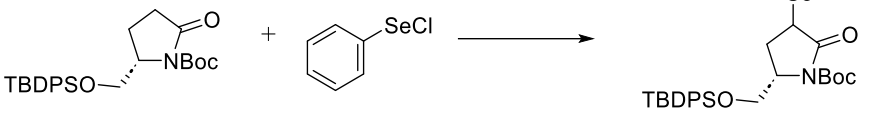
A una solución agitada de (5*S*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (2 g, 17.372 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron imidazol (2.6 g, 38.192 mmol) y DMAP (212 mg, 1.7353 mmol). Luego, se añadió gota a gota *terc*-butil(cloro)difenilsilano (5.2 g, 18.919 mmol) durante 15 min a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min y luego se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. A continuación, la reacción se particionó entre diclorometano (75 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (5 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar (5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (7.1 g, 98 %) como un aceite incoloro que se usó sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 353.1811, se encontró 354.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.52 minutos. Método de LC U.

Etapa 2: (2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de (5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]pirrolidin-2-ona (7.1 g, 17.071 mmol) en acetonitrilo (35 ml) se añadió DMAP (1.25 g, 10.232 mmol). Se añadió Boc_2O (7 g, 32.074 mmol) a esta solución. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró después bajo presión reducida y el residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml), se lavó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El sólido crudo se trituró durante la noche con pentano, se filtró, se secó al vacío para proporcionar (2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.61 g, 83 %) como un polvo de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.58 (m, 4H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 4.26 - 4.18 (m, 1H), 3.90 (dd, *J* = 10.4, 4.3 Hz, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.5, 2.4 Hz, 1H), 2.79 (dt, *J* = 17.5, 10.6 Hz, 1H), 2.44 (ddd, *J* = 17.6, 8.8, 3.2 Hz, 1H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.05 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 453.2335, se encontró 354.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos. Método de LC U.

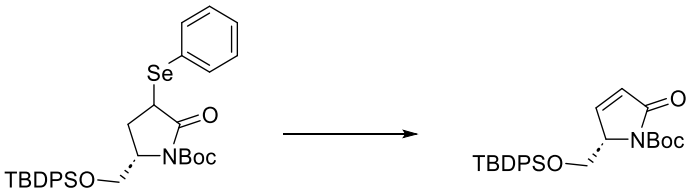
Etapa 3: (5*S*)-5-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió lentamente NaHMDS en THF (28 ml de 1 M, 28.000 mmol) a una solución de (2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (6.5 g, 13.984 mmol) en THF (68 ml) mantenida a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h y luego se añadió selenohipoclorito de fenilo (2.7 g, 14.098 mmol) gota a gota disuelto en THF (34 ml) a -78 °C, después la reacción se dejó agitando durante 2 h a esta temperatura y después se inactivó con cloruro de amonio acuoso saturado (100 ml) y se dejó calentar a temperatura ambiente. Después se dejó agitando a temperatura ambiente durante 30 min. La solución acuosa se separó y se lavó con acetato de etilo que contenía un 20 % de heptano (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} utilizando un gradiente del 70 al 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar el producto deseado, (5*S*)-5-[[*terc*-

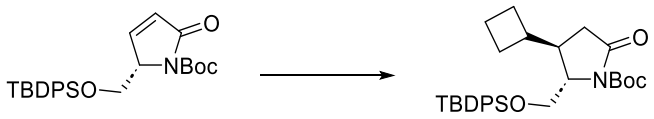
butil(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.8 g, 55 %) como un aceite amarillo claro en forma de mezcla de isómeros 3:7 cis: trans. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.30 (m, 9H), 4.28 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.21 (dt, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 609.1814, se encontró 510.2 (M-99)+; tiempo de retención: 2.4 minutos junto con un producto de bis adición (5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-oxo-3,3-bis(fenilselanil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 10 %) como un aceite amarillo transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.65 (m, 2H), 7.60 - 7.54 (m, 4H), 7.44 - 7.30 (m, 9H), 4.28 (t, *J* = 9.4 Hz, 1H), 4.03 - 3.98 (m, 1H), 3.91 (dd, *J* = 10.6, 3.5 Hz, 1H), 3.62 (dd, *J* = 10.5, 2.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 1H), 2.21 (dt, *J* = 13.4, 9.3 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.00 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 765.1292, se encontró 664.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.69 minutos. Método de LC U.

Etapa 4: (2*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2H-pirrole-1-carboxilato de *terc*-butilo



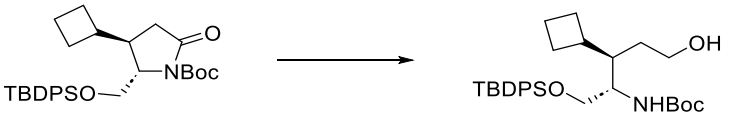
Se añadió gota a gota peróxido de hidrógeno (en agua) (3.7 g, 35 % p/p, 38.072 mmol) a una solución de (5*S*)-5-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetílico]-2-oxo-3-fenilselanil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.7 g, 7.5360 mmol) en THF (75 ml) mantenida a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 60 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml) y esta mezcla se agitó durante 30 min. Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo que contenía heptano al 10 % (3 x 100 ml). Los orgánicos se combinaron, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 5 a 100 % en agua pura para proporcionar (2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pírrilo-1-carboxilato de *terc*-butilo (3.4 g, 96 %) como un sólido amarillo pálido ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.61 (ddd, *J* = 9.7, 7.9, 1.2 Hz, 4H), 7.50 - 7.35 (m, 6H), 7.30 - 7.24 (solapamiento con cloroformo, m, 1H), 6.18 (dd, *J* = 6.1, 1.5 Hz, 1H), 4.70 - 4.62 (m, 1H), 4.13 (dd, *J* = 9.7, 3.5 Hz, 1H), 3.84 (dd, *J* = 9.8, 6.4 Hz, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.03 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 451.2179, se encontró 352.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos. Método de LC U.

Etapa 5: (2*S*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de bromuro de ciclobutilo y magnesio (solución en THF) (100 ml de 0.5 M, 50.000 mmol) en tetrahidrofurano (300 ml) a -35 °C se añadió yoduro de cobre (1.4 g, 7.3510 mmol) y la suspensión resultante se agitó durante 0.5 horas a esa temperatura. A la suspensión se añadió una solución de (2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (20 g, 41.848 mmol) en tetrahidrofurano (100 ml) gota a gota durante 1.5 h. La reacción se agitó a -35 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa de cloruro de amonio (saturado, 100 ml) y agua (100 ml). La suspensión se agitó durante 1 h lo que permitió que alcanzara ta. Se añadió EtOAc (250 ml) y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó con salmuera (200 ml). La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener, tras la evaporación, (2*S*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo crudo (23.2 g, 81 %) como un aceite amarillo oscuro. ESI-MS m/z calc. 507.2805, se encontró 408.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.61 minutos. 100 mg de producto se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 90 % de MeOH en agua para obtener (2*S*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (65 mg, 0 %) como un aceite incoloro con un 99.9 % de ee. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.76 - 7.57 (m, 4H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 3.91 - 3.81 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.69 (dd, *J* = 10.1, 2.1 Hz, 1H), 2.82 (dd, *J* = 17.9, 8.1 Hz, 1H), 2.33 - 2.19 (m, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 3H), 2.01 - 1.78 (m, 2H), 1.74 - 1.52 (m, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 507.2805, se encontró 408.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 4.71 minutos. Método de LC U.

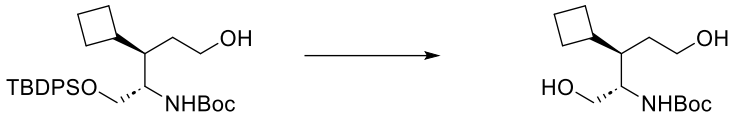
Etapa 6: *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución a 50 °C de (2*S*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-ciclobutil-5-oxo-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (23.1 g, 33.804 mmol) en etanol (200 ml) bajo nitrógeno se añadió borohidruro de sodio (5 g, 132.16 mmol). La reacción se agitó durante 3 horas a esa temperatura. El agua (200 ml) se introdujo lentamente en la reacción bajo un flujo de nitrógeno y la solución

resultante se agitó durante 1 h. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida y se añadió EtOAc (200 ml) seguido de salmuera (50 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (200 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (21.9 g, 102 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.61 (m, 4H), 7.50 - 7.33 (m, 6H), 4.88 - 4.60 (m, 1H), 3.61 (m, 5H), 2.37 - 2.08 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.54 (m, 5H), 1.52 - 1.31 (m, 10H), 1.12 - 1.01 (m, 9H) (2H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 511.3118, se encontró 412.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.5 minutos. Método de LC U.

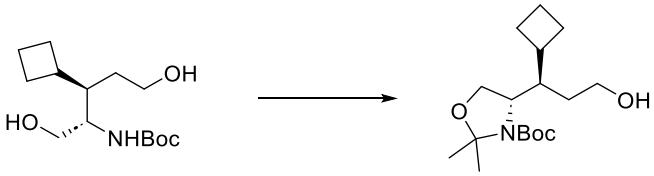
Etapa 7: *N*-[(1*S*,2*R*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 0 °C de *N*-[(1*S*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-2-ciclobutil-4-hidroxi-butil]carbamato de *terc*-butilo (21.9 g, 31.667 mmol) en tetrahidrofurano (200 ml) se añadió fluoruro de tetrabutilamonio (solución en THF) (65 ml de 1 M, 65.000 mmol) gota a gota durante 15 min. La solución se agitó a esa temperatura durante 2 h. Se añadió una solución acuosa de bicarbonato potásico (5 %, 200 ml) y la mezcla se agitó durante 1 h. Se añadió EtOAc (200 ml), se separaron las fases y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó en dos lotes mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 55 % de MeOH en agua. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se añadió EtOAc (300 ml) seguido de salmuera (400 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto (lote 02) como un aceite amarillo. A la fase acuosa de extracción se añadió 2-MeTHF (300 ml) y las fases se separaron y la acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto (lote 03) como un aceite amarillo. Las fracciones mezcladas se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. A la fase acuosa de extracción se añadió 2-MeTHF (300 ml) y las fases se separaron y la acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron

bajo presión reducida. La mezcla se concentró al vacío y después se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 55 % de MeOH en agua. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. A la fase acuosa de extracción se añadió 2-MeTHF (300 ml) y las fases se separaron y la acuosa se extrajo con 2-MeTHF (2 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el producto (lote 04) como un aceite amarillo. Los tres lotes se combinaron en acetona (200 ml) y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*S*,2*R*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (8.3 g, 71 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.34 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.47 (br. s., 2H), 3.54 - 3.41 (m, 1H), 3.36 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.27 - 2.10 (m, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 2H), 1.78 - 1.49 (m, 5H), 1.47 - 1.32 (m, 10H), 1.31 - 1.20 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 273.194, se encontró 218.4 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos. Método de LC U.

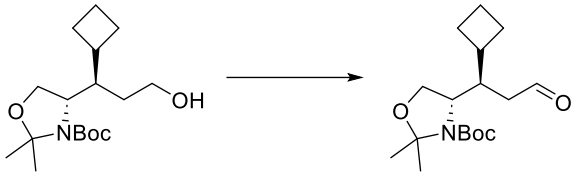
Etapa 8: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*S*,2*R*)-2-ciclobutil-4-hidroxi-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (8.3 g, 22.559 mmol) en acetona (200 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (14.450 g, 17 ml, 138.74 mmol) y monohidrato de ácido p-toluenosulfónico (434 mg, 2.2816 mmol) a temperatura ambiente. La solución se agitó durante 2 h a ta. Se añadieron acetona (10 ml) y una solución acuosa de bicarbonato sódico (sat., 10 ml). Se añadió iPrOAc (50 ml) y se eliminó bajo presión reducida (3 x). Al líquido resultante se añadió una solución acuosa de bicarbonato de sodio (saturado, 50 ml) y DCM (50 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y después se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} cartucho, mediante elución con un gradiente de 5 a 80 % de MeOH en agua para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.5 g, 100 %) como un aceite de color amarillo oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.36 (br. s., 1H), 3.95 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.50 - 3.33 (m, 2H), 2.38 (br. s., 1H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.80 - 1.59 (m, 4H), 1.50 (br. s., 4H), 1.41 (s, 9H), 1.39 - 1.33 (m, 3H), 1.20 - 1.11 (se solapa con iPrOAc, m, 1H). ESI-

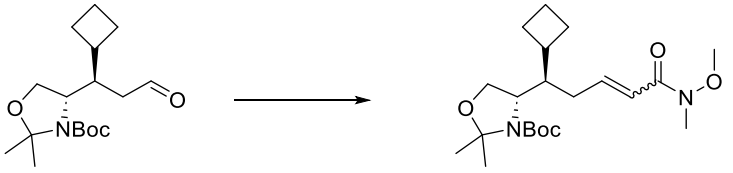
MS m/z calc. 313.2253, se encontró 336.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.0 minutos. Método de LC U.

Etapa 9: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 0 °C de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-hidroxi-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10.5 g, 22.613 mmol) en diclorometano (200 ml) se añadió una solución de bromuro de sodio (695 mg, 6.7545 mmol) en agua (100 ml) seguido de bicarbonato de sodio (3.91 g, 46.544 mmol) y TEMPO (365 mg, 2.3361 mmol). La mezcla se agitó vigorosamente durante 10 min y se añadió hipoclorito de sodio (solución en agua) (41.5 ml de 0.548 M, 22.742 mmol) durante 5 min. La mezcla se agitó durante 30 min a 0 °C. Se añadieron MeOH (5 ml), agua (30 ml) y DCM (30 ml), las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con agua (300 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ (10 %, 300 ml) y salmuera (300 ml). La fase orgánica se secó luego sobre sulfato de sodio anhidro y se filtró para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (9.6 g, 90 %) como un aceite rojo. ESI-MS m/z calc. 311.2097, se encontró 334.2 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.12 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.67 (s, 1H), 3.97 - 3.59 (m, 3H), 2.45 - 2.16 (m, 3H), 2.03 - 1.56 (m, 7H), 1.54 - 1.45 (m, 3H), 1.45 - 1.34 (m, 12H). Método de LC U.

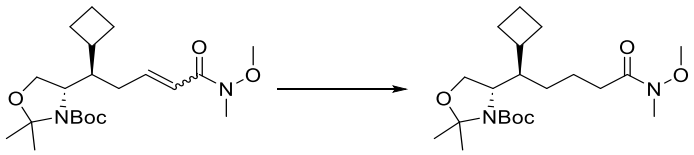
Etapa 10: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de hidruro de sodio lavado con heptanos (suspensión en aceite mineral) (3.2 g, 60 % p/p, 80.008 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) se añadió gota a gota una solución de 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (8.5 g, 35.534 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) a temperatura ambiente. Cuando se detuvo la formación de hidrógeno (alrededor de 15 min) la reacción se agitó durante 1 h adicional y la suspensión resultante se añadió a una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (9.6 g, 20.284 mmol) en

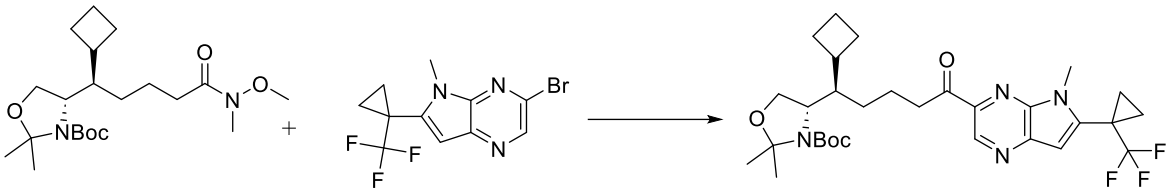
tetrahidrofurano (100 ml) en pequeños incrementos (alrededor de 10 ml). La solución resultante se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y se añadió gota a gota una solución acuosa de bicarbonato sódico (sat., 100 ml) seguida de EtOAc (100 ml). Las fases se separaron y la acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato sódico anhidro y se filtraron. La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, elución con un gradiente de 5 a 80 % de MeOH en agua para proporcionar, después de la evaporación, (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.35 g, 62 %) como un aceite rojo. ESI-MS m/z calc. 396.2624, se encontró 397.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.87 - 6.70 (m, 1H), 6.53 - 6.35 (m, 1H), 3.93 - 3.69 (m, 3H), 3.66 (s, 3H), 3.12 (s, 3H), 2.45 - 2.12 (m, 3H), 2.08 - 1.58 (m, 7H), 1.57 - 1.45 (m, 3H), 1.44 - 1.29 (m, 12H). Método de LC U.

Etapa 11: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



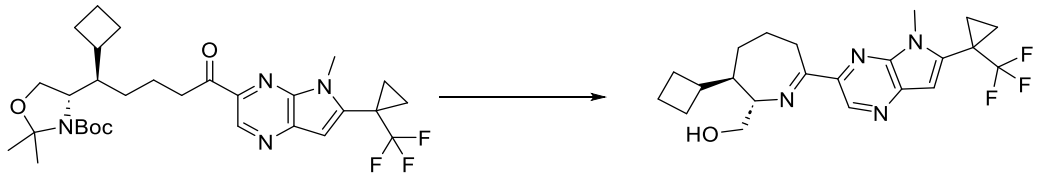
Una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (7.35 g, 12.568 mmol) en metanol (75 ml) se purgó con nitrógeno durante 10 min y se añadió paladio sobre carbono (10 %, 50 % húmedo) (742 mg, 5 % p/p, 0.3486 mmol). La suspensión se purgó durante 5 min con nitrógeno y se añadió hidrógeno (50 psi). La reacción se agitó durante 18 h. La reacción se purgó con nitrógeno durante 5 min y se filtró a través de una almohadilla de Celite. La almohadilla se lavó con una mezcla de EtOAc/heptanos (1:1) (2 x 100 ml). La mezcla cruda se concentró al vacío y luego se purificó por cromatografía rápida en un cartucho de gel de sílice, eluyendo con un gradiente de 0 a 20 % de EtOAc en heptanos. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. Se añadió THF anhidro (30 ml) y se eliminó bajo presión reducida (repetido 3 veces) para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.94 g, 96 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.12 - 3.72 (se solapa con THF, m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.58 - 2.28 (m, 3H), 2.17 - 1.53 (se superpone con THF, m, 10H), 1.52 - 1.34 (m, 15H), 1.20 - 0.97 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 398.2781, se encontró 299.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 3.77 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 12: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (5.8 g, 18.12 mmol) en tetrahidrofurano (91 ml) a -78 °C se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (6.5 ml de 2.5 M, 16.25 mmol). La solución resultante se agitó durante 5 minutos. Se añadió gota a gota una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4.94 g, 12.40 mmol) en tetrahidrofurano (37 ml). La reacción se dejó agitar durante 15 min. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc y se añadió cloruro de amonio. La mezcla cruda se dejó calentar a temperatura ambiente y las fases se separaron. Las fases acuosas se extrajeron con EtOAc (2 x) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó por HPLC de fase inversa (1-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 15 min) para dar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutilo-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.120 g, 43 %) como una espuma naranja. ESI-MS m/z calc. 578.308, se encontró 579.9 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.11 minutos. Método de LC C.

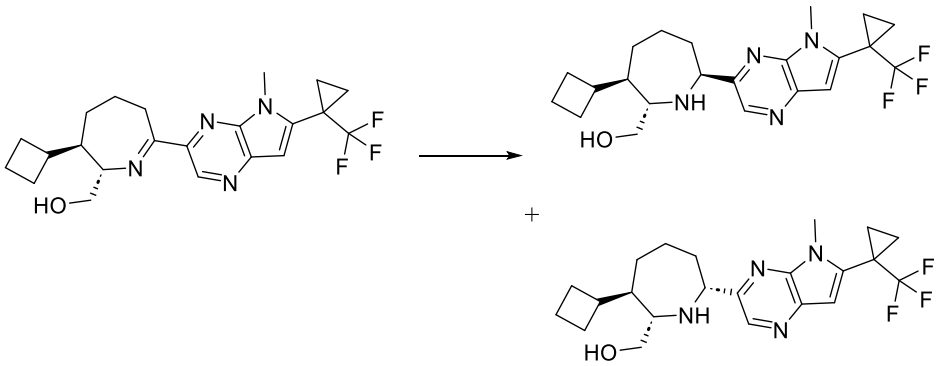
Etapa 13: [(2*S*,3*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2H-azepin-2-il]metanol



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-ciclobutil-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (3.12 g, 5.392 mmol) en 1,4-dioxano (35 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (14 ml de 4 M, 56.00 mmol) a ta. Se añadió agua (0.4 ml) y la reacción se agitó durante 18 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el agua residual se coevaporó con acetonitrilo (3 x), luego se secó bajo alto vacío para proporcionar [(2*S*,3*R*)-3-ciclobutilo-7-[5-metil-6-[1-

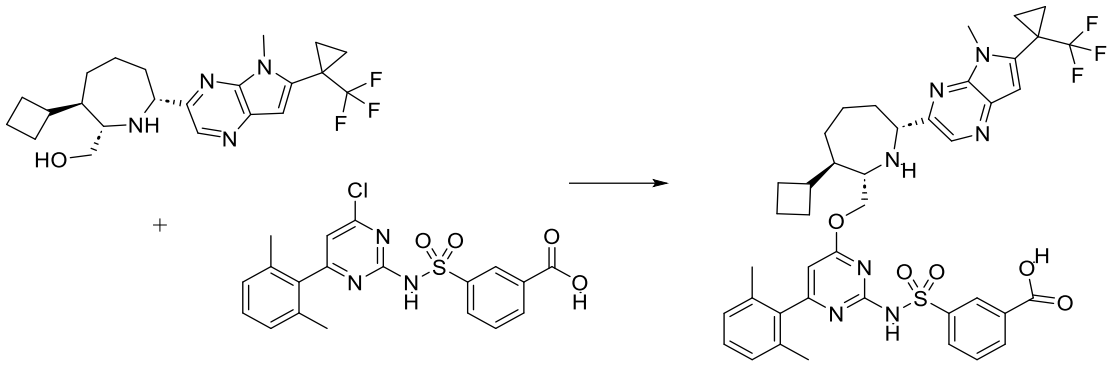
(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol crudo (2.200 g, 97 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 420.21368, se encontró 421.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.42 minutos. El material crudo se sacó adelante sin purificación adicional. Método de LC A.

Etapa 14: [(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol y [(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol



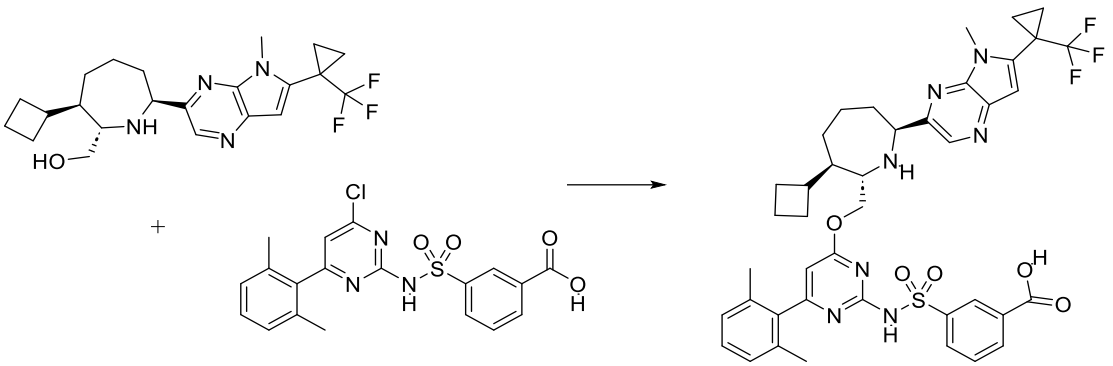
A una solución de [(2*S*,3*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3,4,5,6-tetrahidro-2*H*-azepin-2-il]metanol (2.2 g, 5.232 mmol) en diclorometano anhidro (22 ml) se añadió ácido acético (600 µl, 10.55 mmol) y DIPEA (2.8 ml, 16.07 mmol) en ese orden. La reacción se agitó durante 20 minutos, tras lo cual se añadió triacetoxiborohidruro sódico (3.7 g, 17.46 mmol). La reacción se agitó durante 15 minutos y luego se inactivó con MeOH y agua. Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 1-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 30 min) para dar 1.7 g de una mezcla diastereomérica. Este material se sometió a una separación SFC quiral utilizando una columna ChiralPak IA (250 x 20 mm) a 30 °C. La fase móvil fue MeOH al 30 % (dietilamina al 0.1 %) a flujo de 50 ml/min en modo gradiente, presión de salida de 100 bar y la longitud de onda de detección fue de 22 nm. Cada isómero se disolvió en THF y se concentró tres veces para dar: Isómero 1, Pico 1 [(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (502 mg, 23 %) como un sólido blanco ESI-MS m/z calc. 422.22934, se encontró 423.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.20 minutos; e Isómero 2, Pico 2 [(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (1.092 g, 49 %) como un sólido amarillo ESI-MS m/z calc. 422.22934, se encontró 423.2$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.21 minutos. Método de LC A.

Etapa 15: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



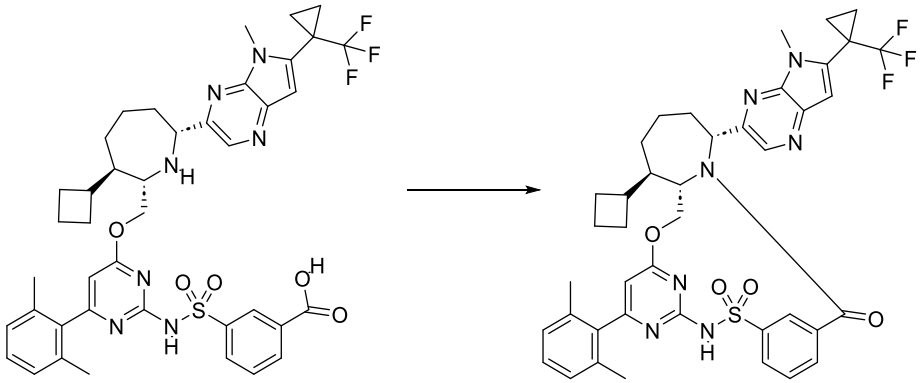
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (1.080 g, 2.585 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (1.092 g, 2.585 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (16 ml) seguido de la adición de NaOtBu (1.26 g, 13.11 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.09 g, 96 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 803.3077, se encontró 804.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.50 minutos. Método de LC A.

Etapa 16: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



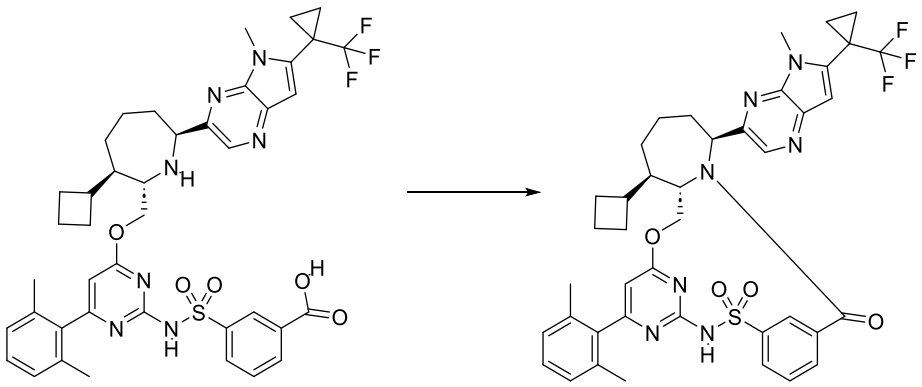
El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (496.4 mg, 1.188 mmol) y [(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metanol (502 mg, 1.188 mmol) se combinaron en un matraz y se disolvieron en THF (7.4 ml) seguido de la adición de NaOtBu (571.3 mg, 5.944 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y después se calentó a 40 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (5 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (856.5 mg, 86 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 803.3077, se encontró 804.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC A.

Etapa 17: (4*R*,8*R*,9*S*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 126)



El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*R*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.09 g, 2.487 mmol) se disolvió en NMP (42 ml) y acetona (84 ml). Se añadió TsCl (1.45 g, 7.606 mmol) seguido de NMM (1.7 ml, 15.46 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones se extrajeron con EtOAc, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar 850.6 mg de material que todavía contenía una impureza. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) y las fracciones deseadas se concentraron para dar (4*R*,8*R*,9*S*)-8-ciclobutilo-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (410 mg, 19 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.06 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 4.90 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.47 - 4.36 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 1H), 2.35 - 2.24 (m, 1H), 2.10 (s, 7H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.70 (m, 5H), 1.64 - 1.52 (m, 5H), 1.29 - 1.15 (m, 2H), 0.95 - 0.83 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 785.2971, se encontró 786.1$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.13 minutos. Método de LC A.

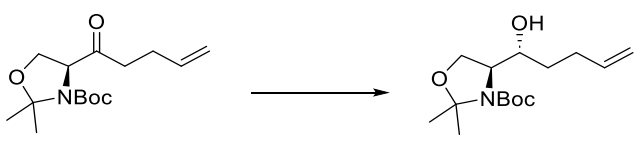
Etapa 18: (4*S*,8*R*,9*S*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 127)



El ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*,7*S*)-3-ciclobutil-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (856.5 mg, 1.019 mmol) se disolvió en NMP (17 ml) y acetona (35 ml). Se añadió TsCl (600 mg, 3.147 mmol) seguido de NMM (700 µl, 6.367 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 22 horas. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y luego se inyectó en una HPLC de fase inversa (30-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min). Las fracciones puras se extrajeron con EtOAc (3 x), se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para dar (4*S*,8*R*,9*S*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (160 mg, 19 %) como un sólido tostado. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.93 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.77 (dd, *J* = 11.2, 4.3 Hz, 1H), 4.66 (dd, *J* = 12.0, 5.0 Hz, 1H), 4.52 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 11.3, 4.3 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.08 - 2.95 (m, 1H), 2.43 - 2.31 (m, 1H), 2.32 - 2.19 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.91 - 1.71 (m, 6H), 1.61 - 1.35 (m, 5H), 1.28 - 1.11 (m, 2H), 0.90 - 0.77 (m, 1H), 0.77 - 0.64 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 785.2971, se encontró 786.8 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC A.

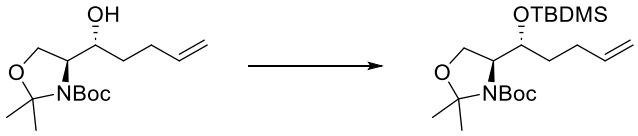
Ejemplo 81: Preparación del Compuesto 128

Etapa 1: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A MeCN (175 ml) se añadió (4*S*)-2,2-dimetil-4-pent-4-enoil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (35 g, 113.64 mmol) a temperatura ambiente. Se añadió trifluorometanosulfonato de zinc (41.3 g, 113.61 mmol) en una porción y la mezcla de reacción se agitó durante 45 min. A continuación se añadió el complejo borano-*terc*-butilamina (11.9 g, 136.83 mmol) por porciones a lo largo de 20 min a temperatura ambiente en solución en MeCN (90 ml). La reacción se agitó durante 1 h 30 min. La mezcla de reacción cruda se enfrió con un baño de hielo y se inactivó con acetona (35 ml) y se dejó agitar durante 16 h a ta. A continuación, la mezcla de reacción se diluyó con MTBE (250 ml) y cloruro de amonio acuoso saturado (200 ml). Las fases se separaron una primera vez y los compuestos orgánicos se lavaron una vez con solución de bicarbonato de sodio acuoso saturado (300 ml), seguido de NaOH acuoso 1 M (300 ml) y una vez con salmuera (350 ml), se secaron, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar como un aceite amarillo (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (33.7 g, 95 %) ESI-MS m/z calc. 285.194, se encontró 230.2 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 3.22 minutos. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.82 (ddt, *J* = 17.0, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.09 - 4.91 (m, 2H), 4.21 - 3.58 (m, 5H), 2.39 - 2.24 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 1H), 1.64 - 1.37 (m, 17H). Método de LC Z.

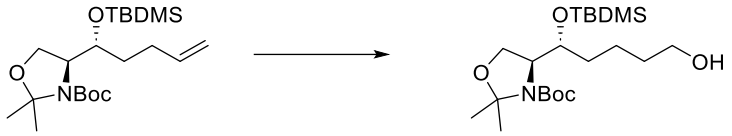
Etapa 2: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butilo(dimetil)silil]oxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.016 g, 3.2576 mmol) en DCM anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió imidazol (1.096 g, 16.099 mmol) seguido de TBSCl (1.47 g, 9.7531 mmol) gota a gota. Se retiró el baño y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla de reacción se diluyó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de acetonitrilo en agua y luego al 100 % de MeOH) proporcionó (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.08 g, 83 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.90 - 5.71 (m, 1H), 5.07 - 4.89 (m, 2H), 4.19 - 3.72 (m, 4H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 17H), 0.93 - 0.78 (m, 9H), 0.12 - -0.05

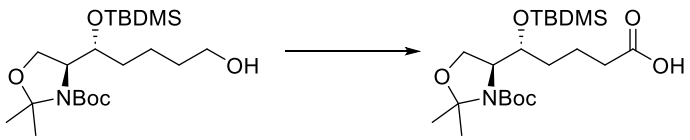
(m, 6H). ESI-MS m/z calc. 399.2805, se encontró 300.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.84 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 3: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butilo(dimetil)silil]oxi-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxipent-4-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.08 g, 2.6997 mmol) en THF anhidro (7 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota una solución de complejo de borano tetrahidrofurano (en THF) (5 ml de 1 M, 5.0000 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esa temperatura durante 1 hora y después se añadió lentamente una solución de hidróxido de sodio (en agua) (7 ml de 2 M, 14.000 mmol) en forma de gotas. La mezcla de reacción se agitó durante 30 minutos y después se añadió una solución de peróxido de hidrógeno (en agua) (430 mg, 35 % p/p, 4.4246 mmol) gota a gota. El baño se eliminó y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se colocó en un baño helado y se añadió una solución de bisulfito de sodio (en agua) (2.7 ml de 21 % p/v, 5.4487 mmol) en forma de gotas cuando la temperatura interna fue de aproximadamente 5 °C. El baño se eliminó y la mezcla bifásica se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 99 %) como un aceite amarillo que se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.32 - 3.54 (solapado con EtOAc, m, 6H), 1.71 - 1.33 (m, 22H), 0.95 - 0.83 (m, 9H), 0.14 - -0.04 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 417.2911, se encontró 318.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos. Método de LC U.

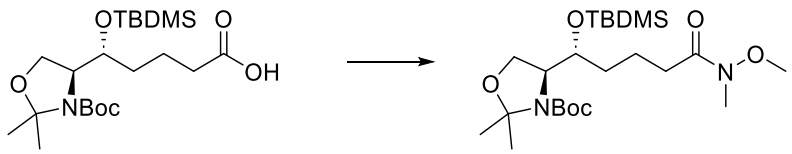
Etapa 4: Ácido (5*R*)-5-[(4*S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-pentanoico



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-5-hidroxi-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.2 g, 2.6721 mmol) en DCM (12 ml) y agua (6 ml) a 0 °C

se añadieron NaBr (50 mg, 0.4859 mmol), bicarbonato de sodio (458 mg, 5.4520 mmol) y TEMPO (20 mg, 0.1280 mmol). A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió una solución de NaOCl (en agua) (5 ml de 10 % p/v, 6.7166 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora y después se añadió una solución de NaOCl (en agua) (5 ml de 10 % p/v, 6.7166 mmol) en forma de gotas. La reacción se agitó durante 30 min. Después, se añadió una solución acuosa de NaOH (2 ml de 2 M, 4.0000 mmol) seguido de un 10 % w/w acuoso de $Na_2S_2O_3$ (5 ml). La emulsión blanca resultante se extrajo con Me-THF (5 x 50 ml) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido crudo (5*R*)-5-[(4*S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-pentanoico (1.55 g, 101 %) como un aceite amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 431.2703, se encontró 332.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.32 minutos. Método de LC U.

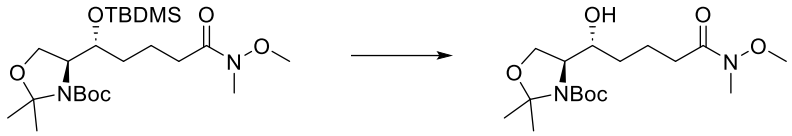
Etapa 5: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de ácido (5*R*)-5-[(4*S*)-3-*terc*-butoxicarbonil-2,2-dimetil-oxazolidin-4-il]-5-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-pentanoico (1.15 g, 2.6643 mmol) en DMF anhidro (6 ml) a temperatura ambiente se añadió HATU (1.25 g, 3.2875 mmol) y 4-metilmorfolina (1.4720 g, 1.6 ml, 14.553 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos y luego se añadió *N*,*O*-dimetilhidroxilamina (sal de clorhidrato) (415 mg, 4.2545 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó con agua (10 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (20 ml), después se secaron sobre sulfato sódico anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó primero por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 5-100 % en agua) después por cromatografía en gel de sílice (gradiente: EtOAc al 0-100 % en heptano) para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (626 mg, 49 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 - 4.05 (m, 2H), 3.97 - 3.79 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.53 - 2.33 (m, 2H), 1.76 - 1.42 (solapado con agua, m, 19H), 0.93 - 0.82 (m, 9H), 0.17 - -0.05

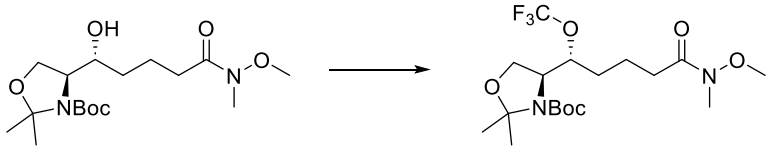
(m, 6H). ESI-MS m/z calc. 474.3125, se encontró 375.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.46 minutos. Método de LC U.

Etapa 6: (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-1-[*terc*-butil(dimetil)silil]oxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (310 mg, 0.6472 mmol) en THF anhidro (8 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de TBAF (en THF) (4 ml de 1 M, 4.0000 mmol). La reacción se agitó durante 18 horas y después se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y EtOAc (20 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de acetonitrilo en agua) para proporcionar, después de la coevaporación con acetonitrilo (5 x 10 ml), (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (195 mg, 82 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.17 - 3.62 (m, 7H), 3.18 (s, 3H), 2.60 - 2.39 (m, 2H), 1.98 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.35 (m, 18H). ESI-MS m/z calc. 360.226, se encontró 361.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.72 minutos. Método de LC U.

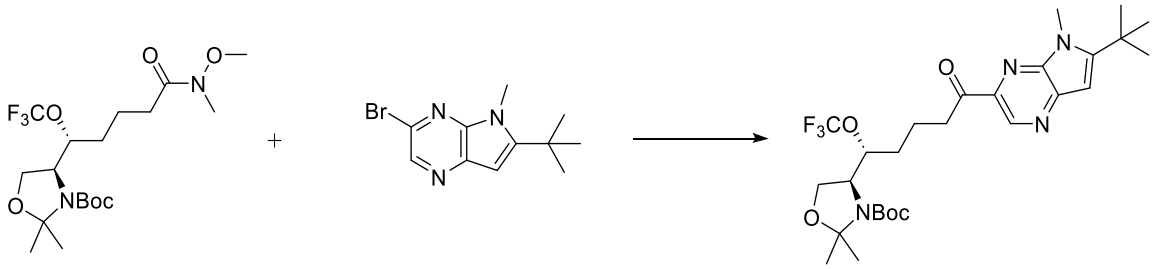
Etapa 7: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



En un matraz bajo nitrógeno que contiene (4*S*)-4-[(1*R*)-1-hidroxi-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (195 mg, 0.5329 mmol) se añadió sucesivamente AgOTf (444 mg, 1.7281 mmol), Selectfluor (320 mg, 0.9033 mmol) y KF (142 mg, 2.4442 mmol). El matraz se purgó con nitrógeno 3 veces al vacío y luego a los sólidos se añadieron sucesivamente trimetil(trifluorometil)silano (245.60 mg, 0.2 ml, 1.7272 mmol), 2-fluoropiridina (169.20 mg, 0.15 ml, 1.7427 mmol) y EtOAc anhidro (5 ml). La reacción se agitó durante 24 horas

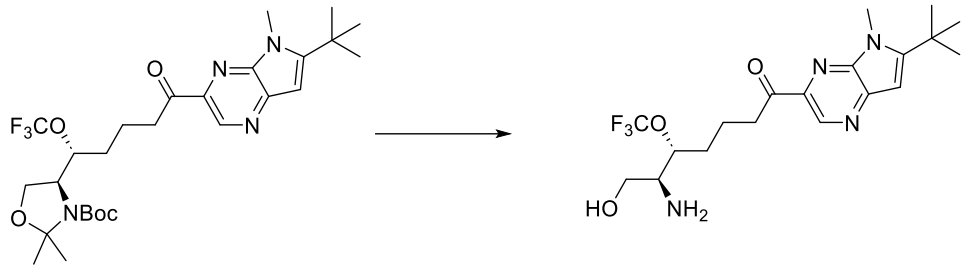
a temperatura ambiente y luego se añadió de nuevo trimetil(trifluorometil)silano (245.60 mg, 0.2 ml, 1.7272 mmol). La reacción se agitó durante 24 horas y después se filtró a través de una almohadilla corta de Celite. La almohadilla se enjuagó con EtOAc (2 x 20 ml) y los filtrados combinados se concentraron bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. El gradiente: acetonitrilo al 5-100 % en agua) proporcionó, después de la coevaporación con acetonitrilo (5 x 10 ml), (4*S*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (61 mg, 25 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.95 - 4.57 (m, 1H), 4.21 - 3.89 (m, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.57 - 2.34 (m, 2H), 1.89 - 1.39 (m, 19H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -57.13 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 428.2134, se encontró 329.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC U.

Etapa 8: (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



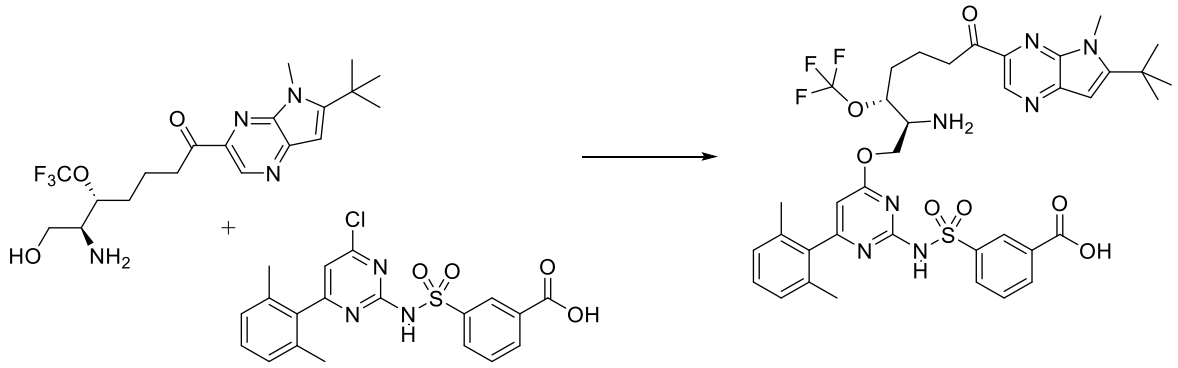
A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (30 mg, 0.1100 mmol) en THF anhidro (0.5 ml) a -78 °C se añadió lentamente gota a gota una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (0.1 ml de 1.6 M, 0.1600 mmol) seguido de una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (30 mg, 0.0696 mmol) en THF anhidro (0.4 ml). La reacción se agitó durante 10 minutos, después se añadió metanol (1 ml) y la mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó primero por cromatografía de fase inversa (C_{18} columna. Gradiente: 5-80 % de MeCN en agua con ácido fórmico al 0.1 %) después por cromatografía en gel de sílice (gradiente: 0-40 % de EtOAc en heptano) para proporcionar (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 22 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.12 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.96 - 4.61 (m, 1H), 4.16 - 3.95 (m, 6H), 3.41 - 3.21 (m, 2H), 2.03 - 1.63 (m, 4H), 1.62 - 1.39 (solapado con agua, m, 24H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -57.07 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 556.2873, se encontró 557.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.41 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 9: (5*R*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-(trifluorometoxi)heptan-1-ona



A una solución de (4*S*)-4-[(1*R*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(trifluorometoxi)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (772 mg, 1.3023 mmol) en 1,4-dioxano (8 ml) y agua (0.1 ml) a temperatura ambiente se añadió una solución de HCl (en 1,4-dioxano) (4 ml de 4 M, 16.000 mmol). La reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y luego se coevaporó con 1,4-dioxano (3 x 5 ml) seguido de acetonitrilo (3 x 10 ml) para proporcionar (5*R*,6*S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-(trifluorometoxi)heptan-1-ona cruda (sal de clorhidrato) (660 mg, 100 %) como un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 416.2035, se encontró 399.2 $(M-17)^+$; tiempo de retención: 1.47 minutos. Método de LC U.

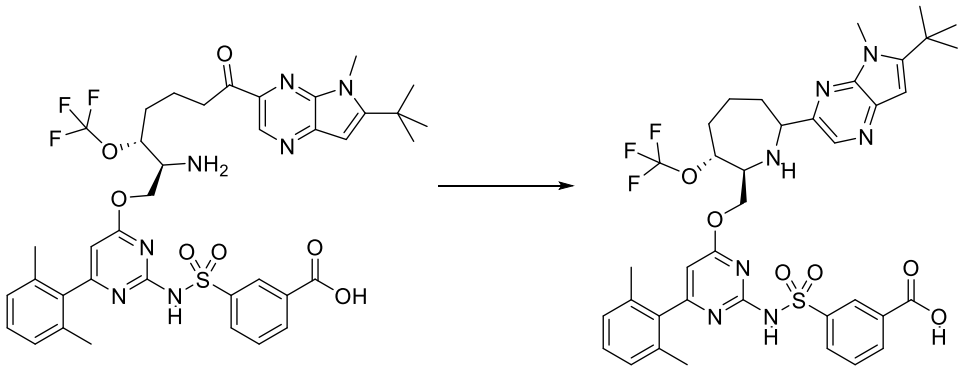
Etapa 10: Ácido 3-[[4-[(2*S*,3*R*)-2-amino-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7-oxo-3-(trifluorometoxi)heptoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido (5*R*,*6S*)-6-amino-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-hidroxi-5-(trifluorometoxi)heptan-1-ona (sal de clorhidrato) (540 mg, 1.0612 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (501 mg, 1.1989 mmol) en THF anhidro (5 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (710 mg, 7.3879 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se añadió una solución acuosa de HCl 1M (20 ml) y la fase acuosa se extrajo con Me-THF predestilado (5 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron

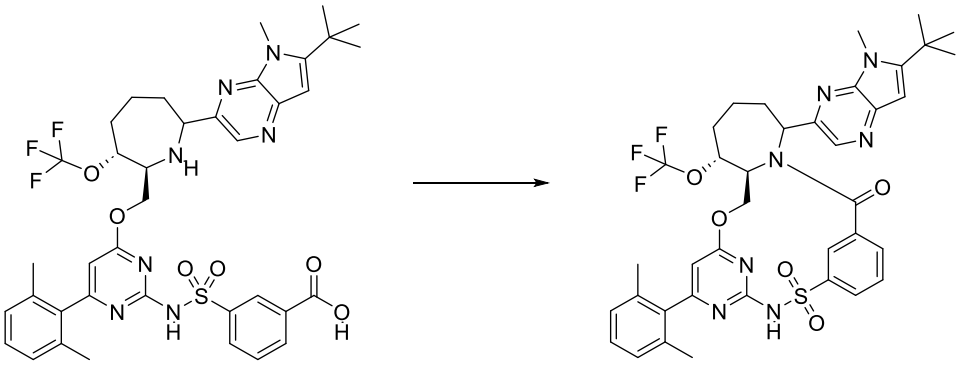
bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[[4-[(2*S*,3*R*)-2-amino-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-oxo-3-(trifluorometoxi)heptoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (996 mg, 67 %) como un sólido naranja que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 797.2819, se encontró 798.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.66 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 11: Ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



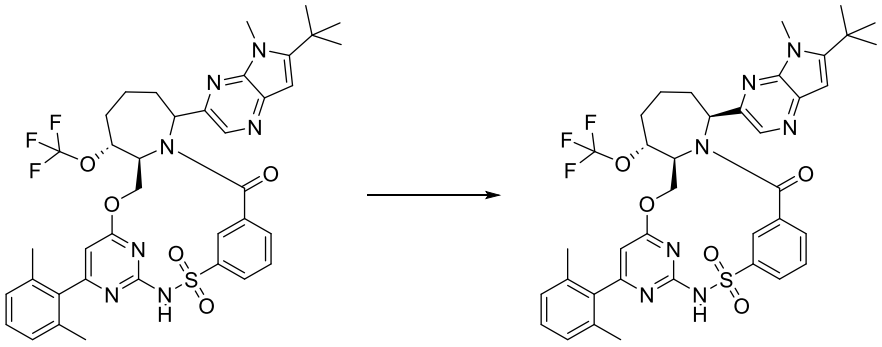
A una solución de ácido 3-[[4-[(2*S*,3*R*)-2-amino-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7-oxo-3-(trifluorometoxi)heptoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (995 mg, 0.7060 mmol) en DCM anhidro (75 ml) a temperatura ambiente se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.16 g, 5.4732 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos y después se añadió una solución acuosa de HCl 1M (100 ml). Los volátiles se eliminaron bajo presión reducida y la fase acuosa se extrajo con Me-THF predestilado (5 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de acetonitrilo en agua con 0.1 % de HCl). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con MeTHF predestilado (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (429 mg, 50 %) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. ESI-MS m/z calc. 781.2869, se encontró 782.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.37 minutos. Método de LC 1B.

Etapa 12: (8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(trifluorometoxi)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



A una solución de ácido 3-[[4-[[(2*S*,3*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(trifluorometoxi)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (253 mg, 0.2068 mmol) en DCE (8 ml) se añadió una solución de T3P (en MeTHF) (1.5 ml de 50 % p/v, 2.3571 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a 70 °C durante 48 horas. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 20-80 % de acetonitrilo en agua) proporcionó (8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(trifluorometoxi)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona como una mezcla de isómeros (75 mg, 37 %) como un sólido amarillo. ESI-MS m/z calc. 763.2764, se encontró 764.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.07 minutos. Método de LC U.

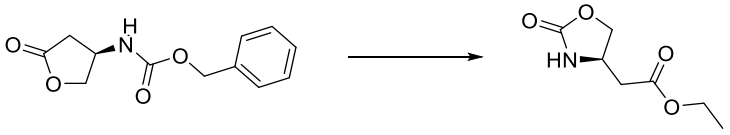
Etapa 13: (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(trifluorometoxi)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 128)



Dos lotes de la mezcla isomérica (8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(trifluorometoxi)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (75 mg, 0.0769 mmol) y (32 mg, 0.0346 mmol) se combinaron en DMSO (3 ml) y la solución se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 30-70 % de acetonitrilo en agua) para obtener 60 mg del producto deseado tras liofilización. El sólido se sometió a purificación SFC quiral (Caudal: 120 ml/min, MeOH al 50 %, columna: Celulosa 5, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 3000 µl). Las fracciones que contenían el producto mayor se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 50-70 % en agua) para proporcionar, después del liofilizado, (4*S*,8*R*,9*S*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(trifluorometoxi)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (20.1 mg, 23 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 12.1, 7.7 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.24 (t, *J* = 4.6 Hz, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 2H), 4.99 - 4.84 (m, 1H), 4.60 (dd, *J* = 12.7, 10.8 Hz, 1H), 4.31 (dd, *J* = 12.8, 8.4 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 1.98 - 1.85 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.47 (s, 9H), 1.34 - 1.22 (solapado con grasa, m, 1H), (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -55.39 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 763.2764, se encontró 764.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.08 minutos. Método de LC W.

Ejemplo 82: Preparación del Compuesto 131 y Compuesto 132

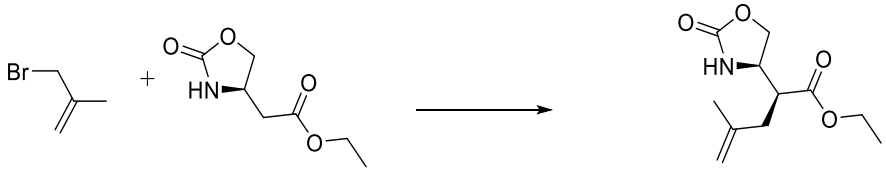
Etapa 1: 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato de etilo



A una solución agitada de *N*-[(3*R*)-5-oxotetrahidrofurano-3-il]carbamato de bencilo (22.5 g, 95.457 mmol) en etanol (450 ml) se añadió etóxido de sodio (en solución de EtOH) (90 ml de 2.65 M, 238.50 mmol) durante 15 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió una solución acuosa de HCl (1 M, 350 ml) y DCM (350 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 x 350 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó por

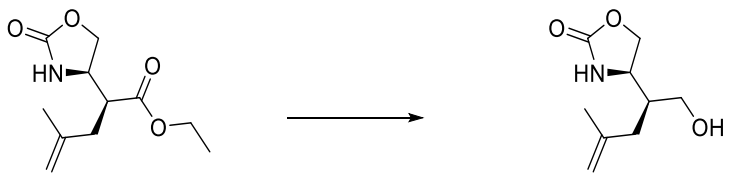
cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice, que eluyó con un gradiente de 0 a 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato (10 g, 57 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (br. s., 1H), 4.56 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.29 - 4.12 (m, 3H), 4.06 (dd, *J* = 8.8, 5.9 Hz, 1H), 2.73 - 2.54 (m, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 173.0688, se encontró 174.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.1 minutos. Método de LC S.

Etapa 2: (2*S*)-4-metil-2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]pent-4-enoato de etilo



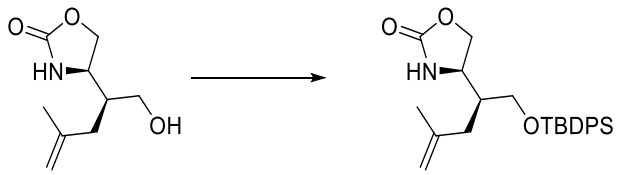
A una solución de 2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]acetato de etilo (7.7 g, 42.242 mmol) en THF (110 ml) a -78 °C se añadió NaHMDS (en solución de THF) (84.484 ml de 1 M, 84.484 mmol) gota a gota durante 15 minutos. La solución se agitó 30 minutos. A esta solución se añadió una solución de 3-bromo-2-metil-prop-1-eno (12.051 g, 9 ml, 89.265 mmol) en THF (40 ml) gota a gota a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego a -40 °C durante 3 horas. La reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml) y se dejó alcanzar la temperatura ambiente durante 15 minutos. Se añadió EtOAc (100 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre 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 100 % de EtOAc en heptano para proporcionar después de la evaporación etilo (2*S*)-4-metil-2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]pent-4-enoato (5.7 g, 51 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 (br. s., 1H), 4.81 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.49 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.24 - 4.04 (m, 4H), 2.76 (td, *J* = 8.3, 5.5 Hz, 1H), 2.36 (dd, *J* = 14.2, 8.8 Hz, 1H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H). ESI-MS m/z calc. 227.1158, se encontró 228.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC S.

Etapa 3: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona



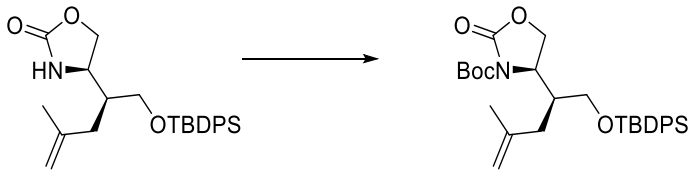
A una solución de oxazolidinona etil (2*S*)-4-metil-2-[(4*R*)-2-oxooxazolidin-4-il]pent-4-enoato (5.5 g, 22.992 mmol) y $CaCl_2$ seco (17 g, 153.18 mmol) en etanol seco (330 ml) a 0 °C se añadió lentamente $NaBH_4$ (13 g, 343.62 mmol) y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de 16 h, se añadieron una solución acuosa saturada de $CaCO_3$ (250 ml) y una solución acuosa de tartrato de sodio y potasio (450 ml, 1.0 M). La mezcla se extrajo con EtOAc (2x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona (3.8 g, 81 %) como un aceite incoloro;^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.76 (s, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.50 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 4.18 (dd, *J* = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.09 - 1.97 (m, 2H), 1.94 - 1.82 (solapado con pico de acetonitrilo, m, 1H), 1.72 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 185.1052, se encontró 186.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.35 minutos. El crudo se usó para la siguiente etapa sin más purificación. Método de LC 1D.

Etapa 4: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona



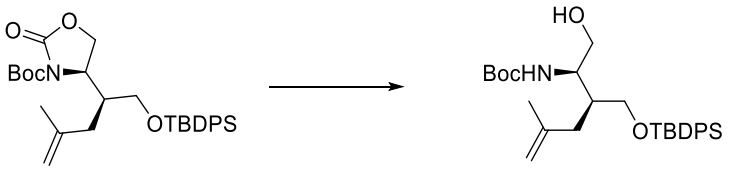
A una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona (3.8 g, 18.711 mmol) en diclorometano (150 ml) a 0 °C se añadió imidazol (7.5 g, 110.17 mmol) seguido de *terc*-butil-cloro-difenil-silano (7.9500 g, 7.5 ml, 28.924 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 15 minutos y después a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron agua (75 ml) y DCM (75 ml), y la mezcla se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (150 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa, eluyendo con un gradiente de 5 a 90 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y el solvente orgánico se evaporó para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona (6.2 g, 71 %) como un aceite marrón; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.52 - 7.37 (m, 6H), 5.14 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.45 (t, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.14 (dd, *J* = 8.8, 7.1 Hz, 1H), 3.92 (q, *J* = 7.7 Hz, 1H), 3.66 (d, *J* = 4.4 Hz, 2H), 2.07 - 1.96 (m, 1H), 1.89 - 1.77 (m, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.09 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 423.223, se encontró 424.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.35 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 5: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]oxazolidin-2-ona (6.2 g, 13.260 mmol) en diclorometano (310 ml) se añadió trietilamina (2.6862 g, 3.7 ml, 26.546 mmol), DMAP (81 mg, 0.6630 mmol) seguido de Boc_2O (5.8 g, 6.1053 ml, 26.575 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de evaporar todo el solvente, la mezcla obtenida se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (5 a 90 % de acetonitrilo en agua). La fracción que contenía el producto deseado se combinó y se concentró para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (6.4 g, 92 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.68 - 7.59 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 4.72 (s, 1H), 4.66 (dt, *J* = 8.9, 3.4 Hz, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.28 (dd, *J* = 9.3, 3.9 Hz, 1H), 4.19 - 4.12 (m, 1H), 3.73 (dd, *J* = 10.8, 3.9 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 11.0, 7.1 Hz, 1H), 2.59 (qt, *J* = 7.0, 3.7 Hz, 1H), 2.03 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 523.2754, se encontró 424.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos. Método de LC 1D.

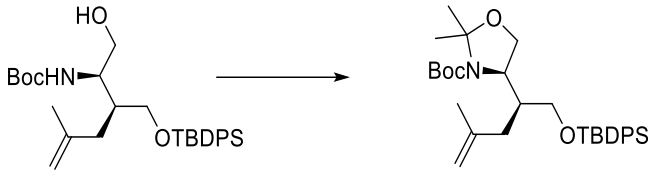
Etapa 6: *N*-[(1*R*,2*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-1-(hidroximetil)-4-metil-pent-4-enil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2-oxo-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.95 g, 3.4291 mmol) en metanol (40 ml) se añadió carbonato de cesio (450 mg, 1.3811 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche, se inactivó con solución saturada de cloruro amónico (25 ml) y se eliminó el metanol. La mezcla se extrajo con diclorometano (3 x 25 ml), se secó sobre sulfato sódico. Las fases orgánicas combinadas se filtraron, y se concentraron al alto vacío. El crudo se purificó por fase inversa (acetonitrilo en agua, 0 a 100 %). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron a alto vacío para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-2-[[*terc*-

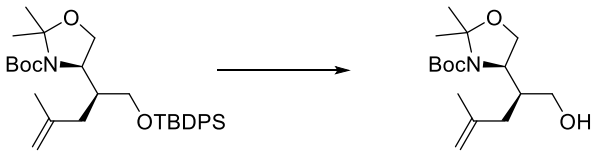
butil(difenil)silil]oximetil]-1-(hidroximetil)-4-metil-pent-4-enil]carbamato de *terc*-butilo (1.25 g, 71 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 6.03 (br. s., 1H), 4.75 - 4.69 (m, 1H), 4.64 - 4.58 (m, 1H), 3.83 - 3.72 (m, 3H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.58 (dd, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.12 (m, 1H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.86 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 1.10 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 497.2961, se encontró 398.4 (M-99)+; tiempo de retención: 2.36 minutos. Método de LC S.

Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de *N*-[(1*R*,2*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-1-(hidroximetil)-4-metil-pent-4-enil]carbamato de *terc*-butilo (3.4 g, 6.5781 mmol) en diclorometano (75 ml) a temperatura ambiente se añadió 2,2-dimetoxipropano (6.8000 g, 8 ml, 65.292 mmol), seguido de ácido p-toluenosulfónico (125 mg, 0.6571 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró bajo presión reducida y, a continuación, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (0 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 31 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.59 (m, 4H), 7.48 - 7.33 (m, 6H), 4.69 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.25 - 3.80 (m, 3H), 3.77 - 3.42 (m, 2H), 2.49 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.02 (m, 2H), 1.67 - 1.56 (m, 6H), 1.51 - 1.37 (m, 12H), 1.06 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 537.3274, se encontró 560.4 $(M+23)^+$; tiempo de retención: 2.96 minutos. Método de LC S.

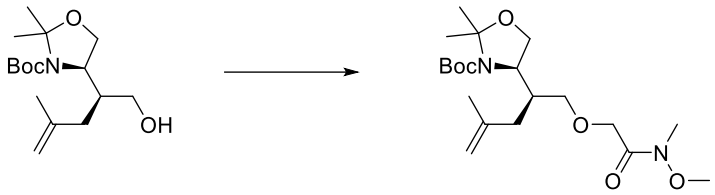
Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (4 g, 7.0063 mmol) en THF anhidro (80 ml) se añadió TBAF (en THF) (25 ml de 1 M, 25.000 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó en el baño frío durante 18 horas.

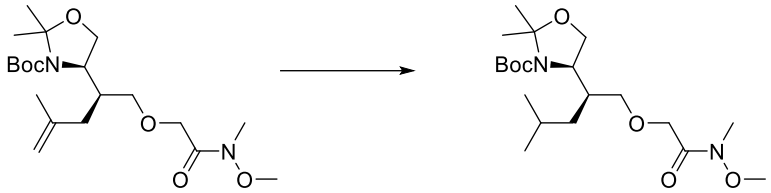
La reacción se inactivó a 0 °C con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). La solución bifásica se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (5 % a 80 % de acetonitrilo en agua pura). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.65 g, 75 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.87 - 4.77 (m, 2H), 4.00 - 3.83 (m, 4H), 3.50 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 1H), 1.82 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.71 - 1.63 (m, 1H), 1.59 - 1.52 (m, 6H), 1.51 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 299.2097, se encontró 186.2 $(M-113)^+$; tiempo de retención: 2.01 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 9: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



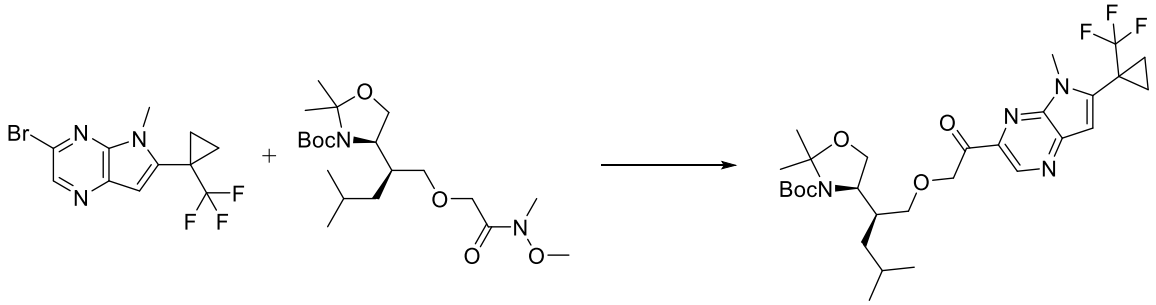
Una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(hidroximetil)-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (825 mg, 2.6342 mmol) y 2-cloro-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (1.9 g, 13.812 mmol) en THF anhidro (25 ml) a temperatura ambiente se agitó durante 10 min y luego se añadió NaH (en aceite mineral) (550 mg, 60 % p/p, 13.751 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y luego se añadió más NaH (en aceite mineral) (270 mg, 60 % p/p, 6.7506 mmol) y luego la mezcla resultante se agitó durante 18 horas. La mezcla se enfrió a 0 °C y después se añadieron agua (25 ml) y EtOAc (25 ml), y la mezcla se extrajo con EtOAc (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (Gradiente: 5-90 % MeCN en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron al vacío para obtener (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (520 mg, 46 %) como un aceite amarronado claro; ESI-MS m/z calc. 400.2573, se encontró 301.4 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 10: (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-butilo]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-but-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.1 g, 2.5652 mmol) en metanol (55 ml) se hizo burbujear con nitrógeno durante 5 minutos y después se añadió paladio sobre carbono (545 mg, 5 % p/p, 0.2561 mmol). La mezcla resultante se burbujeó con hidrógeno durante 3 minutos y después se agitó a temperatura ambiente bajo balón de hidrógeno durante 4 horas. El crudo se filtró a través de una almohadilla de celite. La almohadilla se lavó con acetato de etilo (25 ml) y las fases orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.05 g, 99 %) como un aceite incoloro; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.37 - 4.12 (m, 3H), 3.99 (d, *J* = 5.4 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.51 - 2.28 (m, 1H), 1.67 - 1.55 (m, 4H), 1.47 (s, 12H), 1.32 - 1.16 (m, 2H), 0.96 - 0.82 (m, 6H). ESI-MS m/z calc. 402.273, se encontró 403.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.14 minutos. Método de LC 1D.

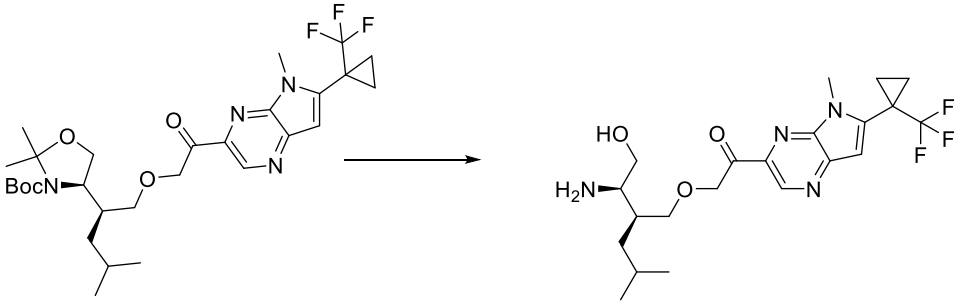
Etapa 11: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-[[2-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-2-oxo-etoxi]metil]butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (700 mg, 2.1846 mmol) en THF (15 ml) a -78 °C se añadió *n*-butilitio (solución en hexanos) (1.4 ml de 1.75 M, 2.4500 mmol) gota a gota. Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-[[2-[metoxi(metil)amino]-2-oxo-etoxi]metil]-3-metil-butil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1.2099 mmol) en THF (5 ml). La mezcla

se agitó durante 1 hora a -78 °C. Se añadieron una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (25 ml) y acetato de etilo (25 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. 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 (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 a 85 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, después se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 5 ml), para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-[[2-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-2-oxo-etoxi]metil]butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 77 %) como un aceite marrón; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.16 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.22 - 4.97 (m, 2H), 4.32 - 4.17 (m, 1H), 4.11 - 4.01 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.67 - 3.50 (m, 2H), 2.59 - 2.35 (m, 1H), 1.68 - 1.60 (m, 7H), 1.49 (s, 12H), 1.33 - 1.26 (m, 3H), 0.94 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), 0.91 - 0.85 (m, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.51 (br. s., 3F). ESI-MS m/z calc. 582.3029, se encontró 483.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos. Método de LC 1D.

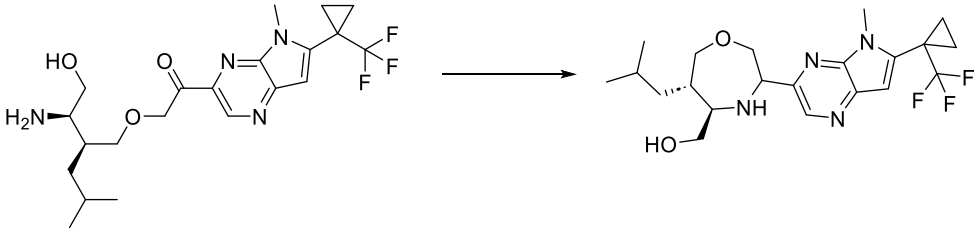
Etapa 12: 2-[(2*S*)-2-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-4-metil-pentoxi]-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]etanona



A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3-metil-1-[[2-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-2-oxo-etoxi]metil]butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (550 mg, 0.9289 mmol) en dioxano (17 ml) y agua (7 ml) se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (12 ml de 4 M, 48.000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (5 x 10 ml). El material se disolvió en acetonitrilo (20 ml) y se concentró. El residuo se coevaporó con éter dietílico (5 x 10 ml) y se concentró bajo presión reducida para proporcionar crudo de 2-[(2*S*)-2-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-4-metil-pentoxi]-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]etano (sal de

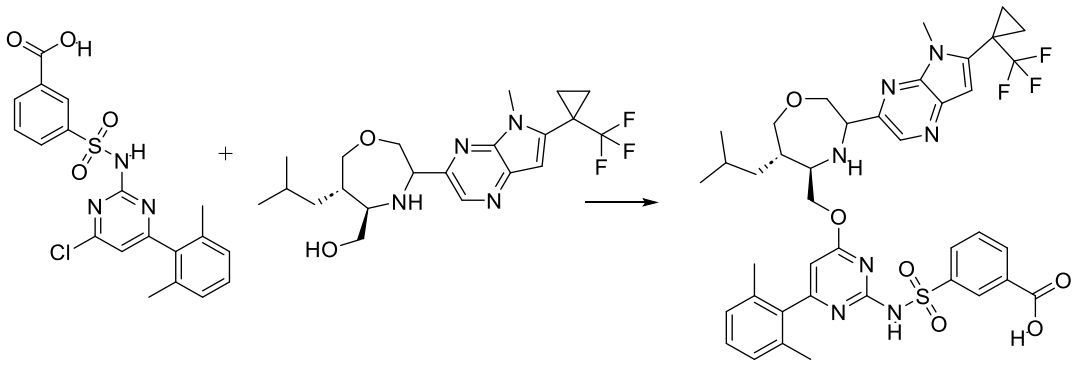
clorhidrato) (444 mg, 100 %) como una espuma marrón; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.13 - 7.91 (m, 3H), 7.03 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 (dd, *J* = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 1H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.10 - 1.99 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 2H), 1.54 - 1.48 (m, 2H), 1.31 - 1.24 (m, 2H), 0.91 - 0.86 (m, 6H). ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -67.10 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 442.2192, se encontró 443.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. El crudo se usó para la siguiente etapa sin más purificación. Método de LC 1D.

Etapa 13: [(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metanol



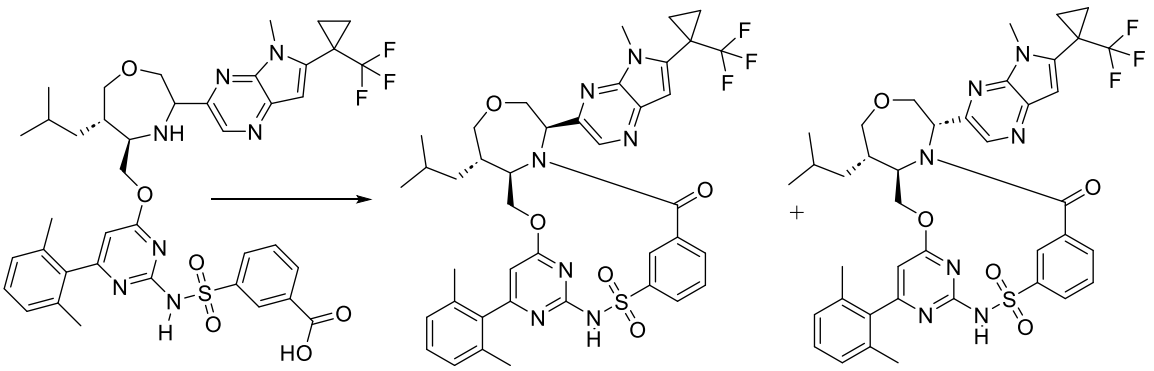
A una solución de 2-[(2*S*)-2-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-4-metil-pentoxi]-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il]etanona (265 mg, 0.5983 mmol) en diclorometano anhidro (30 ml) se añadió $NaBH(OAc)_3$ (510 mg, 2.4063 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas y después se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml) y se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (gradiente: 5 a 90 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar una mezcla de diastereómeros [(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metanol (90 mg, 29 %) como un sólido blanco; RMN de ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.42 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.37 (dd, *J* = 9.3, 3.2 Hz, 1H), 4.26 (dd, *J* = 12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.99 (dd, *J* = 12.5, 2.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 - 3.54 (m, 4H), 3.43 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 1.80 - 1.68 (m, 1H), 1.63 - 1.56 (m, 3H), 1.26 - 1.21 (m, 2H), 1.16 - 1.01 (m, 2H), 0.96 - 0.87 (m, 6H), 0.87 - 0.84 (m, 1H). ^{19}F (377 MHz, $CDCl_3$) δ -68.74 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 426.2243, se encontró 427.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.95 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 14: Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido [(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metanol (130 mg, 0.3045 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (140 mg, 0.3350 mmol) en THF anhidro (3.9 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio (120 mg, 1.2487 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas y después se añadió una solución acuosa de HCl 1 M (10 ml). La fase acuosa se extrajo con Me-THF predestilado (5 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico crudo (sal de clorhidrato) (280 mg, 99 %) como un sólido blanco; ^{19}F RMN (377 MHz, DMSO-d_6) δ -67.32 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 807.3026, se encontró 808.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.63 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 15: (4*R*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-6,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 131) y (4*S*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-6,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 132)

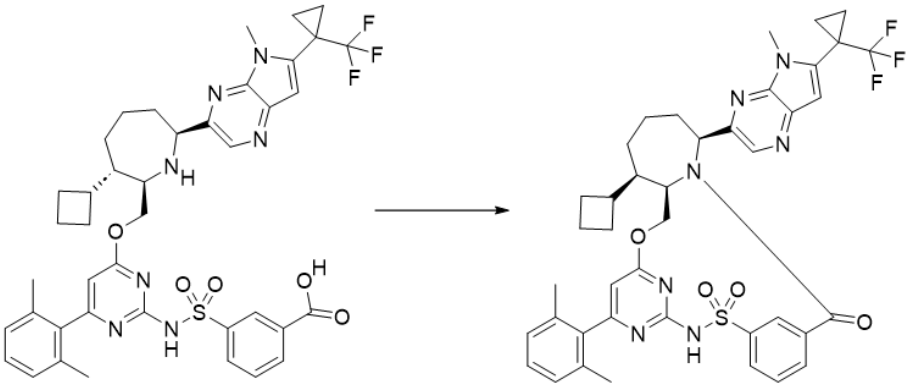


El ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(5*R*,6*S*)-6-isobutil-3-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-1,4-oxazepan-5-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (250 mg, 0.2680 mmol) en un matraz de fondo redondo purgado con nitrógeno y provisto de un globo de nitrógeno, se disolvió en NMP anhidro (10 ml) y acetona (20 ml). Se añadió TsCl (160 mg, 0.8392 mmol) seguido de una rápida adición gota a gota de 4-metilmorfolina (184.00 mg, 0.2 ml, 1.8191 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se concentró parcialmente por evaporación rotativa, después se vertió en una mezcla de acetato de etilo y una solución acuosa de HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (3 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (1 x 25 ml), salmuera (1 x 25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (acetonitrilo en agua pura 5 a 90 %). Las fracciones puras se concentraron por evaporación rotativa (temperatura del baño 40 °C), azeotropeándolas con acetonitrilo adicional para obtener 140 mg del producto deseado tras liofilización. El sólido se sometió a purificación SFC quiral (Caudal: 120 ml/min, MeOH al 50 %, columna: Celulosa 1, temperatura = 40 °C, presión de salida: 100 bar, volumen de inyección: 500 µl). Las fracciones que contenían el producto menor, primero en eluir, se concentraron bajo presión reducida, después del liofilizado para proporcionar (4*R*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-6,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (22 mg, 10 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 9.23 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 16.3, 7.7 Hz, 2H), 6.99 - 6.94 (m, 1H), 6.90 - 6.78 (m, 3H), 6.65 (s, 1H), 6.37 (dd, *J* = 12.0, 5.1 Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 4.92 - 4.80 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.10 (dd, *J* = 14.2, 5.4 Hz, 1H), 3.96 - 3.75 (m, 5H), 3.62 - 3.50 (m, 1H), 1.96 - 1.91 (m, 1H), 1.87 (s, 6H), 1.58 (dt, *J* = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.42 - 1.17 (m, 3H), 0.95 - 0.83 (m, 2H), 0.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 3H), 0.58 (d, *J* =

2.4 Hz, 3H), 0.55 - 0.50 (m, 1H), 0.36 - 0.28 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, benceno-d_6) δ -68.74 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 789.292, se encontró 790.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.51 minutos y las fracciones que contienen el producto principal, el segundo a eluir, se concentró bajo presión reducida, después del liofilizado para proporcionar (4*S*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-8-isobutil-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-6,11-dioxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (72 mg, 34 %) como un sólido blanco; ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 9.26 (s, 1H), 8.74 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.86 - 7.74 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.98 - 6.94 (m, 1H), 6.92 - 6.76 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 2H), 5.14 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.61 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 4.31 - 4.13 (m, 2H), 3.79 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.51 (dd, *J* = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 1.96 (br. s., 6H), 1.15 - 1.01 (solapado con dietilamina, m, 3H), 0.97 - 0.78 (m, 3H), 0.72 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.52 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.48 - 0.40 (m, 1H), 0.27 - 0.17 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, Benceno-d_6) δ -68.76 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 789.292, se encontró 790.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.45 minutos. Método de LC W.

Ejemplo 83: Preparación del Compuesto 133

Etapa 1: (4*S*,8*R*,9*R*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 133)



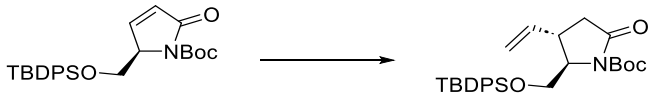
mezclado con impurezas isoméricas

El producto se aisló como impureza durante una preparación a gran escala de ~ 60 g de (4*S*,8*S*,9*R*)-8-Ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatotraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona. Las fracciones de elución temprana por cromatografía

rápida sobre gel de sílice del producto objetivo (5-100 % EtOAc en hexanos sobre 25 CV) que contenían la impureza se sometieron a varias rondas de cromatografía en fase inversa (normalmente gradiente 1-99 % de MeCN en HCl acuoso 5 mM) para proporcionar (4*S*,8*R*,9*R*)-8-ciclobutil-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (14 mg, <1 % rendimiento). ESI-MS m/z calc. 785.2971, se encontró 786.3(M+1)$^+$; tiempo de retención: 3.55 minutos. Método LC N. ^{1}H NMR (500 MHz, acetona-d_6) δ 5.85 (dd, *J* = 13.2 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 2.30 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.82 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 4.36 (dt, *J* = 12.3 Hz, *J* = 4.5 Hz, 1H), 6.01 (dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 11.7, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 2.19 (s, 6H), 2.47 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.07 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 6.80 (br s, 1H), 8.58 (s, 1H).

Ejemplo 84: Preparación del Compuesto 134

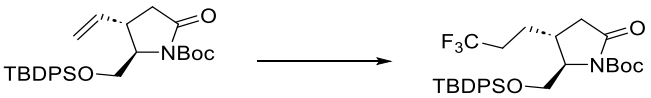
Etapa 1: (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-vinil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



Un matraz secado por llama se cargó con yoduro de cobre (9.2 g, 48.307 mmol) en THF anhidro (100 ml). La mezcla heterogénea se enfrió a - 78 °C y se canuló a la solución una solución de bromuro de vinil y magnesio en THF (100 ml de 1 M, 100.00 mmol). La reacción se agitó a - 78 °C durante 1 h después de lo cual se añadió gota a gota una solución de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrol-1-carboxilato de *terc*-butilo (10.05 g, 22.119 mmol) en THF anhidro (20 ml) durante 90 min manteniendo la temperatura interna por debajo de - 78 °C. Luego se retiró el baño de hielo seco lo que permitió que la temperatura alcanzara lentamente la temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla de reacción se puso en un baño helado y se inactivó con una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (100 ml). Luego se retiró el THF bajo presión reducida y se añadió agua (100 ml) a la mezcla. La solución se extrajo con DCM (6 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se eluyeron sobre una almohadilla de sílice. La almohadilla se lavó con DCM (50 ml) y el filtrado se evaporó bajo presión reducida. El producto se purificó por cromatografía rápida (gradiente: EtOAc al 0 al 40 % en heptanos, 11 CV). Las fracciones que contenían el producto deseado se evaporaron bajo presión reducida para proporcionar (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-

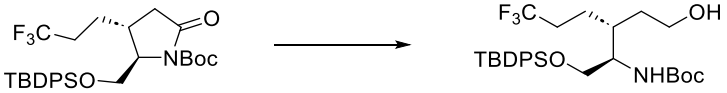
butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-vinil-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (8.05 g, 74 %) como un aceite amarillo ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.56 (m, 4H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 5.97 - 5.79 (m, 1H), 5.10 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.08 - 5.01 (m, 1H), 3.98 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 1H), 3.07 - 2.91 (m, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 1H), 1.49 - 1.38 (m, 9H), 1.11 - 1.00 (m, 9H). ESI-MS m/z calc. 479.2492, se encontró 380.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.31 minutos. Método de LC I.

Etapa 2: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



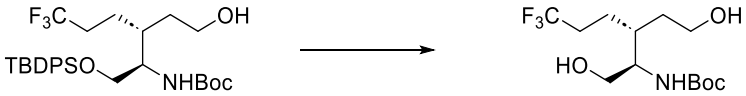
En un matraz con llama seca y atmósfera de nitrógeno se cargó nitrato de plata (73 mg, 0.4297 mmol), diacetato de yodobenceno (2.3 g, 7.1407 mmol) y acetato de sodio (anhidro) (660 mg, 8.0455 mmol). Se evacuó el matraz y se rellenó con nitrógeno tres veces. El (2*R*,3*S*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-vinil-pirrolidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.82 g, 3.7752 mmol) en solución en NMP seco (20 ml) se añadió a la mezcla bajo atmósfera de nitrógeno. Luego se añadieron 1,3-dioxolano (2.7560 g, 2.6 ml, 37.204 mmol) y trifluorometiltrimetilsilano (1.3440 g, 1.4 ml, 9.4518 mmol) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante toda la noche. El crudo se inactivó con agua (70 ml) y se añadió EtOAc (50 ml). Se separaron las fases y la capa orgánica se lavó con salmuera (3 x 40 ml), se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna C_{18}. Gradiente: 65-100 % MeCN en agua con 0.1 % de ácido fórmico). Las fracciones que contenían el compuesto deseado se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.13 g, 41 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.65 - 7.58 (m, 4H), 7.46 - 7.37 (m, 6H), 3.96 - 3.81 (m, 2H), 3.76 - 3.70 (m, 1H), 3.00 - 2.91 (m, 1H), 2.39 - 2.31 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.86 - 1.58 (m, solapado con agua, 3H), 1.46 - 1.43 (m, 9H), 1.07 - 1.05 (m, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -66.09 (t, *J* = 10.9 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 549.2522, se encontró 450.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.53 minutos. Método de LC U.

Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 50 °C de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-3-(3,3,3-trifluoropropil)pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (1.13 g, 1.5623 mmol) en etanol (20 ml), bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió borohidruro de sodio (360 mg, 9.5156 mmol) por porciones. La reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C. El matraz se enfrió a temperatura ambiente y luego a 0 °C. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (40 ml) se introdujo lentamente en la reacción y la solución resultante se agitó durante 20 minutos a temperatura ambiente. El etanol se evaporó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo (40 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 60 % a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (886 mg, 89 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.70 - 7.62 (m, 4H), 7.48 - 7.37 (m, 6H), 4.82 (br. d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.58 (m, 5H), 2.27 - 1.99 (m, solapado con MeCN, 2H), 1.93 - 1.79 (m, 1H), 1.71 - 1.58 (m, 1H), 1.55 - 1.46 (m, solapado con pico de agua, 4H), 1.44 (s, 9H), 1.07 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.42 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 553.2835, se encontró 454.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.49 minutos. Método de LC U.

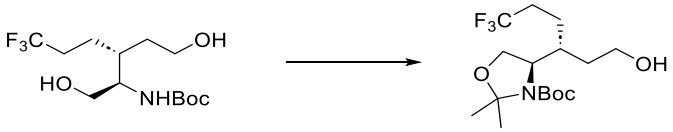
Etapa 4: *N*-[(1*R*,2*R*)-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*R*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (886 mg, 1.3953 mmol) en THF anhidro (15 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución de TBAF en THF (4.5 ml de 1 M, 4.5000 mmol). La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante la adición de una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (30 ml). Se añadió EtOAc (30 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 % a 60 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron,

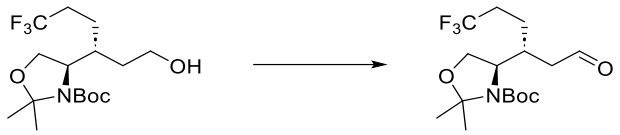
se concentraron bajo presión reducida para proporcionar *N*-[(1*R*,2*R*)-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (333 mg, 72 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 5.01 (br. d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.75 (m, 2H), 3.74 - 3.64 (m, 4H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.34 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.74 - 1.61 (m, solapado con agua, 3H), 1.46 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.40 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 315.1657, se encontró 216.2 (M-99)+; tiempo de retención: 1.66 minutos. Método de LC U.

Etapa 5: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxietil)butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



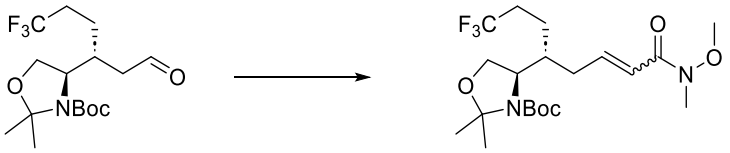
A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*R*)-5.5.5-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)pentil]carbamato de *terc*-butilo (333 mg, 1.0032 mmol) en THF seco (10 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (765.00 mg, 0.9 ml, 7.3453 mmol) y ácido toluenesulfónico monohidratado (195 mg, 1.0251 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadieron acetona (8 ml) y acetato de isopropilo (8 ml), después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los solventes orgánicos se evaporaron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetato de isopropilo (3 x 8 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 15 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 50 a 100 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxietil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (282.6 mg, 75 %) como un aceite incoloro.^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.11 (br. s., 1H), 3.99 - 3.91 (m, 1H), 3.87 - 3.68 (m, 3H), 2.76 - 2.65 (m, 1H), 2.27 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 1.98 (m, 2H), 1.94 - 1.85 (m, 1H), 1.69 - 1.59 (m, solapado con agua, 3H), 1.53 - 1.39 (m, 15H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.51 (br. s., 3F). ESI-MS m/z calc. 355.197, se encontró 300.4 $(M-55)^+$; tiempo de retención: 1.98 minutos. Método de LC U.

Etapa 6: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-oxoetil)butilo]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-hidroxietil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (282 mg, 0.7538 mmol) en diclorometano seco (8 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de sodio (30 mg, 0.2916 mmol) y TEMPO (34 mg, 0.2176 mmol). Se preparó una mezcla agitada de bicarbonato de sodio (308 mg, 3.6664 mmol) en hipoclorito de sodio (en agua) (3.75 ml de 0.53 M, 1.9875 mmol) a 0 °C, se filtró y se añadió gota a gota a la reacción bajo agitación vigorosa. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (12 ml). La mezcla se diluyó con DCM (15 ml) y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (15 ml), una solución acuosa al 10 % de $Na_2S_2O_3$ (15 ml) y salmuera (20 ml), luego se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la mezcla cruda de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (276 mg, 98 %) como un aceite naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.79 (br. t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.81 (dd, *J* = 7.9, 4.8 Hz, 1H), 2.59 - 2.33 (m, 3H), 2.26 - 2.06 (m, 2H), 1.69 - 1.60 (m, 3H), 1.52 - 1.43 (m, 15H).^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -66.25 - -66.61 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 353.1814, no iomization, tiempo de retención: 2.09 minutos. Método de LC U.

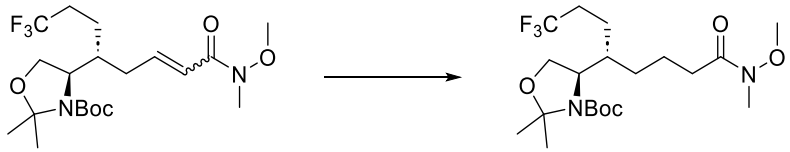
Etapa 7: (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio lavado con heptano en aceite mineral (50 mg, 60 % p/p, 1.2501 mmol) en THF seco (3 ml), se añadió 2-dietilfosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (232.60 mg, 0.2 ml, 0.9724 mmol) a temperatura ambiente. Después de la evolución del hidrógeno detenido, esta solución se transfirió a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*R*)-4,4,4-trifluoro-1-(2-oxoetil)butil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (215 mg, 0.6084 mmol) en THF seco (3 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico acuoso saturado (10 ml). Las fases se separaron, y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron,

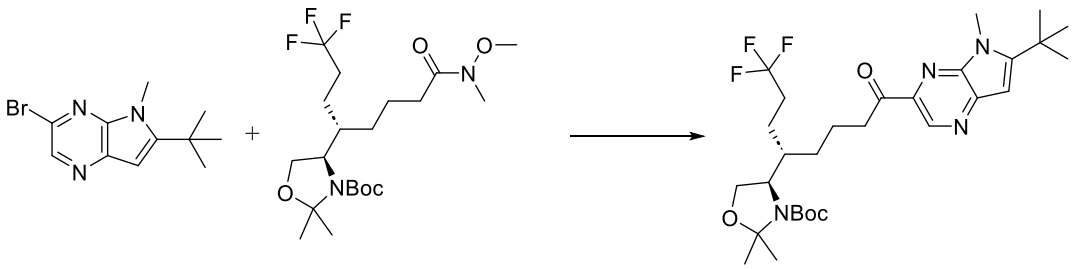
y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 50 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (289 mg, 94 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 6.99 - 6.86 (m, 1H), 6.57 - 6.39 (m, 1H), 4.02 (br. s., 1H), 3.96 - 3.91 (m, 1H), 3.84 - 3.78 (m, 1H), 3.73 - 3.68 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.23 - 3.19 (m, 1H), 2.37 - 2.02 (m, 5H), 1.51 - 1.46 (m, 15H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.13 - -66.85 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 438.2342, se encontró 339.2 (M-99)+; tiempo de retención: 2.08 minutos. Método de LC U.

Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



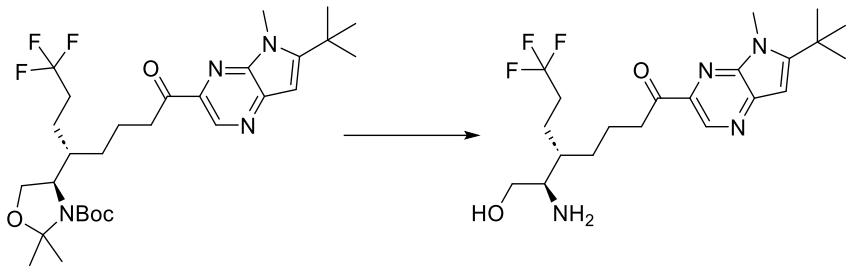
El nitrógeno se burbujeó a una solución agitada de (4*R*)-4-[(*E*,1*R*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (289 mg, 0.4877 mmol) en metanol seco (6 ml) durante 10 minutos, luego se añadió paladio sobre carbono (170 mg, 10 % p/p, 0.1597 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 15 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 1 hora, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 50 a 80 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (92 mg, 38 %) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 4.05 (br. s., 1H), 3.98 - 3.91 (m, 1H), 3.83 - 3.77 (m, 1H), 3.69 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.51 - 2.37 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 1.95 (m, 2H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.66 - 1.57 (m, solapado con agua, 3H), 1.52 - 1.29 (m, 17H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.40 (d, *J* = 133.5 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 440.2498, se encontró 442.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.08 minutos. Método de LC U.

Etapa 9: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



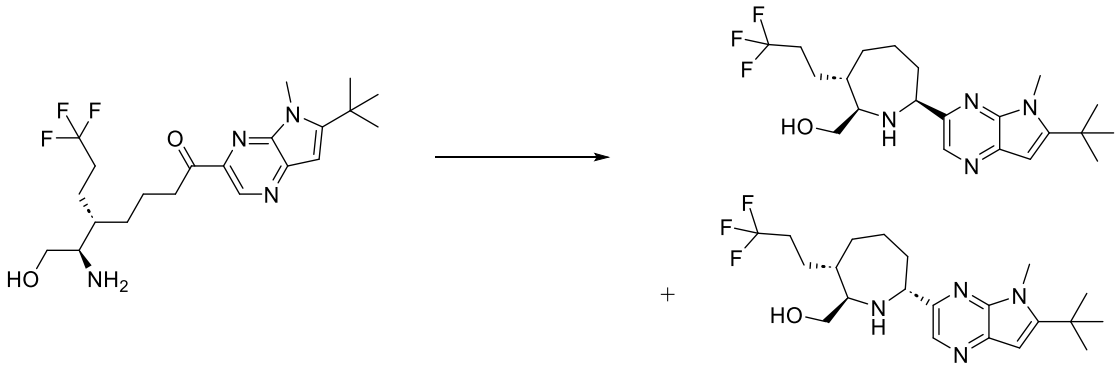
En un matraz flameado bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (92 mg, 0.3373 mmol) en THF seco (1 ml), a -78 °C. A esta solución se añadió *n*-butilitio (solución en hexanos) (0.15 ml de 2.5 M, 0.3750 mmol) gota a gota. Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (92 mg, 0.1855 mmol) en THF seco (1 ml). La reacción se dejó agitar durante 2.5 horas a -78 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (2 ml) y acetato de etilo (3 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 10 minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 50 a 100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 45 %) como un semisólido amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 9.11 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.99 - 3.93 (m, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.32 - 3.25 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.17 - 1.96 (m, 3H), 1.95 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.55 (s, 9H), 1.48 (br. s., 15H). ^{19}F RMN (377 MHz, Cloroformo-*d*) δ -66.39 (d, *J* = 145.8 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 568.3236, se encontró 569.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.41 minutos. Método de LC U.

Etapa 10: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8.8.8-trifluoro-octan-1-ona



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (50 mg, 0.0878 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0.25 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (1.15 ml de 4 M, 4.6000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (5 x 10 ml). El material se disolvió en diclorometano (10 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y salmuera (10 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8.8.8-trifluoro-octan-1-ona crudo (40 mg, 101 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 8.70 (s, 1H), 6.50 (s, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.88 (m, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 1H), 3.68 - 3.63 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, solapado con acetona, 2H), 1.93 - 1.81 (m, 5H), 1.73 - 1.64 (m, 4H), 1.51 (s, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, cloroformo-*d*) δ -66.24 (s, 3F), -66.42. ESI-MS m/z calc. 428.2399, se encontró 429.2 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 1.51 minutos. Método de LC U.

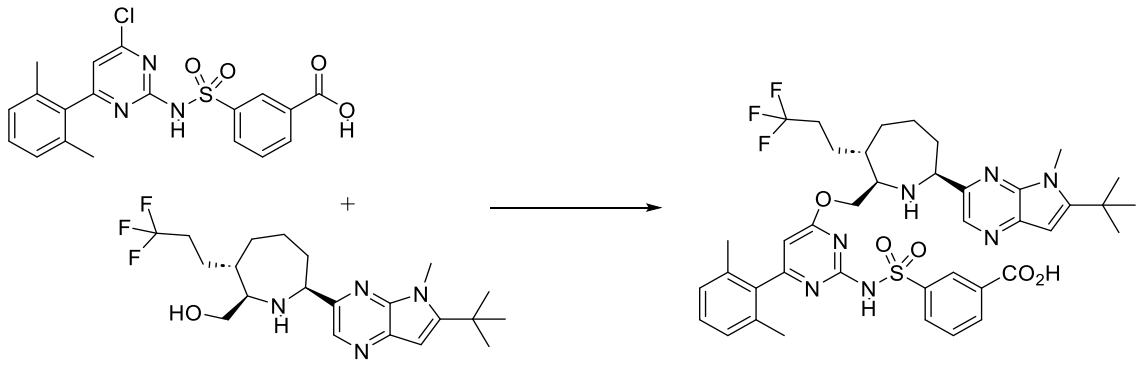
Etapa 11: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8.8.8-trifluoro-octan-1-ona (40 mg, 0.0887 mmol) en DCM seco (1 ml) a 0 °C, se

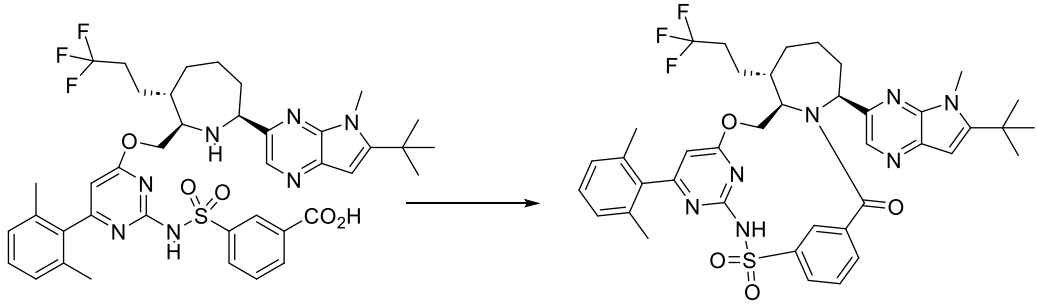
añadió $NaBH(OAc)_3$ (115 mg, 0.5318 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (5 ml) a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 8 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en una columna C_{18} (55 a 70 % de acetonitrilo en agua básica tampón de bicarbonato de amonio 10 mM: pH = 10). Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol (13 mg, 31 %) como un sólido blanco con 99.0 *% de ee*. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.57 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.79 (dd, *J* = 10.0, 4.4 Hz, 1H), 3.57 (dd, *J* = 10.5, 3.7 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.09 (br. t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.36 (td, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 1.99 - 1.91 (m, 1H), 1.84 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 3H), 1.39 - 1.18 (m, 4H), 1.12 (s, 9H), 1.11 - 0.97 (m, 3H).^{19}F RMN (377 MHz, benceno-d_6) δ -66.16 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 412.245, se encontró 413.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.56 minutos. Las fracciones que contenían el segundo producto de elución se combinaron y los volátiles se retiraron bajo presión reducida para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol (3 mg, 8 %) como un sólido blanco. 99.*0 % de ee*. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.60 (s, 1H), 6.60 (s, 1H), 3.77 (dd, *J* = 11.4, 2.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.58 (m, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.36 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.40 (td, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.73 - 1.40 (m, 5H), 1.38 - 1.28 (m, 2H), 1.18 - 1.11 (m, 1H), 1.10 (s, 9H), 1.07 - 0.95 (m, 4H).^{19}F NMR (377 MHz, Benceno-d_6) δ -66.16 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 412.245, se encontró 413.3 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.65 minutos. Método de LC W.

Etapa 12: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol (12 mg, 0.0254 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (13 mg, 0.0311 mmol) en THF seco (0.4 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio en porciones (14 mg, 0.1457 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se enfrió hasta 0 °C con un baño helado y después se acidificó lentamente con una solución acuosa de HCl 1 N (3 ml). Las fases se separaron y la capa acuosa se extrajo con Me-THF (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: acetonitrilo al 50-75 % en agua ácida (0.1 % p/p de HCl)) proporcionó ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (18 mg, 77 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.69 - 8.63 (m, 1H), 8.60 - 8.36 (m, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 8.13 - 8.07 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.14 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 - 6.56 (m, 1H), 6.34 - 6.31 (m, 1H), 4.63 - 4.56 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 3H), 3.89 - 3.81 (m, 1H), 2.42 - 2.21 (m, 6H), 2.12 - 1.94 (m, 12H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.55 - 1.52 (m, 6H), tres protones lábiles están ausentes, 2 protones están oscurecidos por el pico de agua. ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -67.57 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 793.3233, se encontró 794.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.61 minutos. Método de LC U.

Etapa 13: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(3,3,3-trifluoropropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 134)

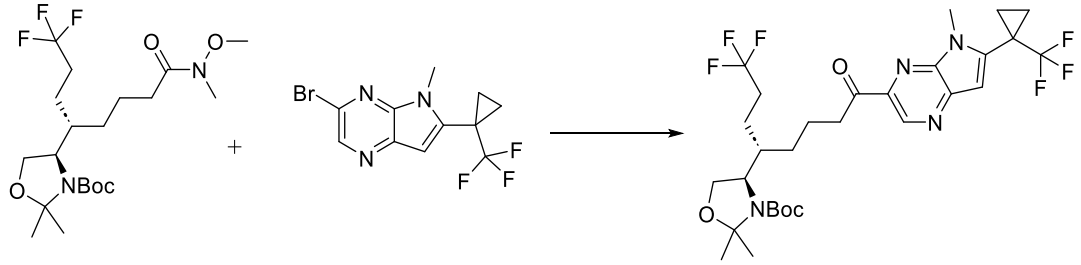


En un matraz flameado bajo atmósfera de nitrógeno se disolvió ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (18 mg, 0.0204 mmol) en NMP seco (0.4 ml) y

acetona (0.8 ml). Se añadió TsCl (12 mg, 0.0629 mmol) seguido de una rápida adición gota a gota de 4-metilmorfolina (13.800 mg, 0.015 ml, 0.1364 mmol). La reacción se agitó a 55 °C durante 3 horas. La reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, la acetona se evaporó y el producto crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa (acetonitrilo en agua con ácido fórmico al 0.1 %, 60 a 100 %). La fracción se concentró y se liofilizó en una mezcla de MeCN/agua destilada para proporcionar (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(3,3,3-trifluoropropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (7.2 mg, 45 %) como un sólido de color amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.62 (br. s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.92 - 7.82 (m, 1H), 7.73 - 7.54 (m, 2H), 7.30 - 7.22 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.34 (br. s., 1H), 5.91 - 5.84 (m, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 4.96 (br. t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.34 - 4.27 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.29 (s, solapado con agua, 6H), 2.19 - 1.96 (m, 10H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.47 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 775.3128, se encontró 776.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.94 minutos. Método de LC 1B.

Ejemplo 85: Preparación del Compuesto 135

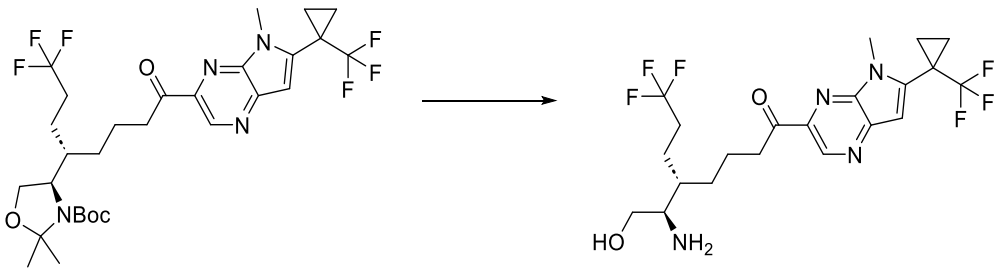
Etapa 1: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazina (73 mg, 0.2274 mmol) en THF (2 ml), a -78 °C, se añadió *n*-butilitio (solución en hexanos) (0.1 ml de 2.5 M, 0.2500 mmol) gota a gota. Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (70 mg, 0.1398 mmol) en THF (0.5 ml). La reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (1 ml) y acetato de etilo (2 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 15 minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre

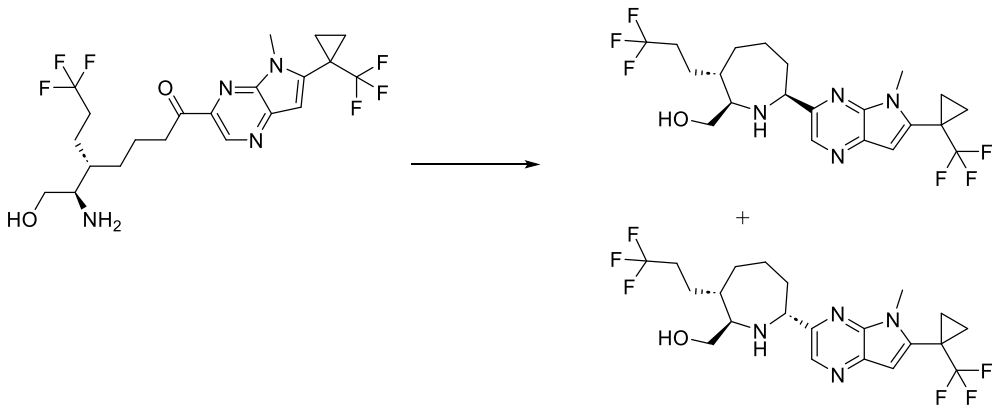
sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 40 a 80 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, después se coevaporaron con acetonitrilo (4 x 5 ml), para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 40 %) como un semisólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.32 - 9.13 (m, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.16 - 3.90 (m, 5H), 3.85 - 3.75 (m, 1H), 3.42 - 3.15 (m, 2H), 2.28 - 1.98 (m, 3H), 1.96 - 1.71 (m, 3H), 1.70 - 1.53 (m, solapado con agua, 4H), 1.52 - 1.25 (m, 18H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.11 - -66.66 (m, 3F), -68.54 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 620.2797, se encontró 621.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.43 minutos. Método de LC U.

Etapa 2: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-8.8.8-trifluoro-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]octan-1-ona



A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-5-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-5-oxo-1-(3,3,3-trifluoropropil)pentil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (38 mg, 0.0557 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0.25 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (0.7 ml de 4 M, 2.8000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (6 x 3 ml). El material se disolvió en diclorometano (10 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (2 ml) y salmuera (1 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-8.8.8-trifluoro-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]octan-1-ona (26 mg, 93 %) como un semisólido amarillo. ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -66.17 - -66.56 (m, 3F), -68.43 - -68.92 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 480.196, se encontró 481.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.5 minutos. Método de LC U.

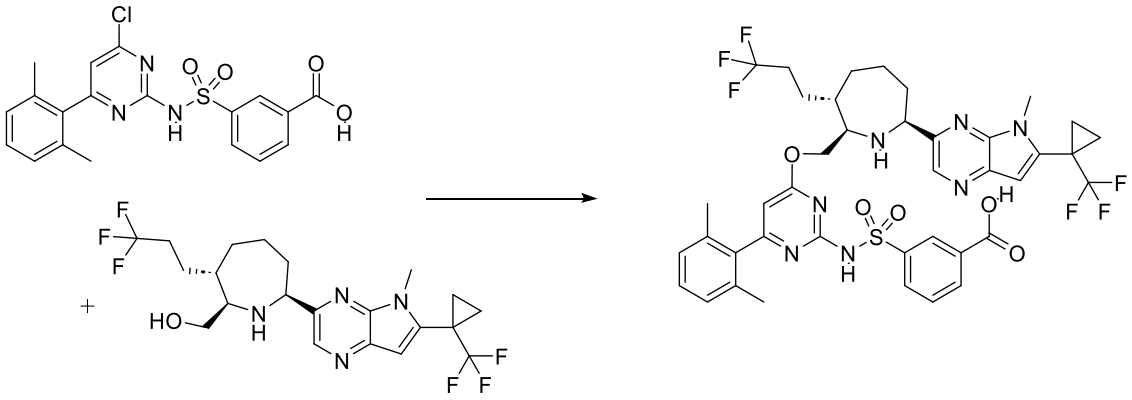
Etapa 3: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-8.8.8-trifluoro-1-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]octan-1-ona (26 mg, 0.0541 mmol) en DCM (1 ml), a 0 °C, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (70 mg, 0.3237 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (2 ml) a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} (acetonitrilo isocrático al 50 % en tampón de bicarbonato amónico 10 mM: pH = 10). Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (6 x 10 ml). El producto resultante se secó a alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol (12 mg, 47 %) como un aceite amarillo. 99.9 % ee, 99.9 % de. ^{1}H NMR (400 MHz, benceno-d_6) δ 8.55 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 3.77 (dd, *J* = 10.1, 4.3 Hz, 1H), 3.61 - 3.53 (m, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.35 (td, *J* = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 1.92 (ddt, *J* = 13.7, 6.8, 3.5 Hz, 1H), 1.82 - 1.65 (m, 2H), 1.59 - 1.42 (m, solapado con impurezas, 3H), 1.41 - 0.88 (m, solapado con impurezas, 9H), 0.58 - 0.49 (m, 2H). ^{19}F RMN (377 MHz, benceno-d_6) δ -66.14 - -66.25 (m, solapado con impurezas, 3F), -68.65 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 464.2011, se encontró 465.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.53 minutos. Las fracciones que contenían el segundo producto de elución se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (6 x 10 ml). El producto resultante se secó a alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol

(4 mg, 16 %) como un aceite amarillo. 99.9 % ee, 99.9 % de. ^{1}H NMR (400 MHz, benceno-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.74 (dd, *J* = 11.5, 2.4 Hz, 1H), 3.58 (dd, *J* = 10.5, 4.2 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.31 (t, *J* = 10.4 Hz, 1H), 2.38 (td, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 2.11 - 2.00 (m, 1H), 1.79 - 1.26 (m, 6H), 1.21 - 0.75 (m, 7H), 0.51 - 0.43 (m, 2H). (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, BENCENO-d6) δ -66.16 (t, *J* = 10.9 Hz, 3F), -68.67 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 464.2011, se encontró 465.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.6 minutos. Método de LC W.

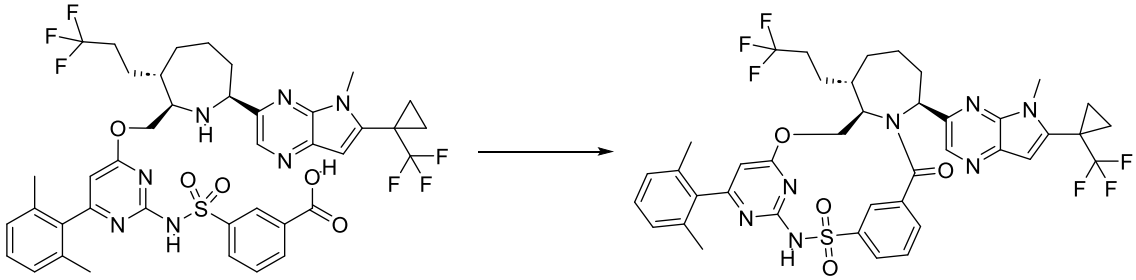
Etapa 4: Ácido 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



A una solución de ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metanol (12 mg, 0.0255 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (14 mg, 0.0332 mmol) en THF seco (0.5 ml) se añadió *terc*-butóxido de sodio en porciones (15 mg, 0.1514 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Se añadió más *terc*-butóxido de sodio (15 mg, 0.1514 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, 1 hora a 30 °C y 16 horas a temperatura ambiente. Se añadió más *terc*-butóxido de sodio (15 mg, 0.1514 mmol) y la mezcla se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente y 6 horas a 50 °C. La mezcla se enfrió hasta 0 °C con un baño frío, luego se acidificó lentamente con una solución acuosa de HCl (1 M, 400 µl) hasta pH = 2. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con Me-THF (3 x 3 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 % a 44 % de acetonitrilo en agua ácida (0.1 % p/p de HCl)). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron bajo presión reducida, se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 5 ml), se coevaporaron con CD_3OD (0.5 ml), coevaporado con acetonitrilo (0.5 ml) y coevaporado

con acetona (0.5 ml), para proporcionar 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico ácido (sal de clorhidrato) (12 mg, 53 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.74 - 8.58 (m, 1H), 8.29 - 8.00 (m, 2H), 7.74 - 7.51 (m, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 1H), 7.20 - 7.06 (m, 2H), 6.90 (br. s, 1H), 6.40 - 6.28 (m, 1H), 5.05 - 4.70 (m, solapado con agua, 3H), 4.65 - 4.45 (m, 1H), 4.08 - 3.75 (m, 3H), 2.51 - 2.14 (m, 5H), 2.14 - 2.01 (m, 9H), 2.01 - 1.72 (m, 4H), 1.69 - 1.55 (m, 2H), 1.46 - 1.30 (m, 2H). (3H ausentes, protones lábiles). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -67.53 (t, J = 10.2 Hz, 3F), -70.05 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 845.2794, se encontró 846.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.64 minutos. Método de LC U.

Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-8-(3,3,3-trifluoropropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 135)

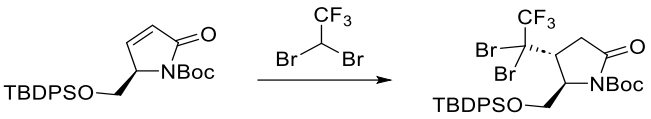


En un matraz secado al calor, bajo atmósfera de nitrógeno, se disolvió 3-[[4-(2,6-dimetilfenil)-6-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il]-3-(3,3,3-trifluoropropil)azepan-2-il]metoxi]pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (12 mg, 0.0142 mmol) en NMP seco (0.25 ml) y acetona (0.6 ml). Se añadió TsCl (8 mg, 0.0415 mmol), seguido de una adición gota a gota de 4-metilmorfolina (9.1080 mg, 10 µl, 0.0891 mmol) durante 15 segundos. La reacción se agitó a 55 °C durante 4 horas. La reacción se enfrió a temperatura ambiente y la acetona se evaporó. El material crudo se purificó por cromatografía de fase inversa en C_{18} columna (gradiente de 5 % a 75 % de acetonitrilo en agua ácida (0.1 % v/v de ácido fórmico en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida, se coevaporaron con acetonitrilo (6 x 5 ml), se coevaporaron con CD_3OD (0.5 ml), coevaporado con acetonitrilo (3 x 1 ml) y secado a alto vacío, para proporcionar (4*S*,8*S*,9*R*)-14-(2,6-dimetilfenil)-4-[5-metil-6-[1-(trifluorometil)ciclopropil]pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il]-18,18-dioxo-8-(3,3,3-trifluoropropil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-

1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (8.2 mg, 69 %) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.74 (s, 1H), 8.55 (br. s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 1H), 7.75 - 7.59 (m, 2H), 7.34 - 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.09 (dd, *J* = 11.5, 4.9 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 12.6, 4.5 Hz, 1H), 5.07 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.48 - 4.35 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 2.40 - 1.85 (m, 15H), 1.83 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.51 (m, 3H), 1.45 - 1.28 (m, solapado con impurezas, 3H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -67.84 (t, *J* = 10.9 Hz, 3F), -70.18 (s, 3F). ESI-MS m/z calc. 827.2688, se encontró 828.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 4.04 minutos. Método de LC 1B.

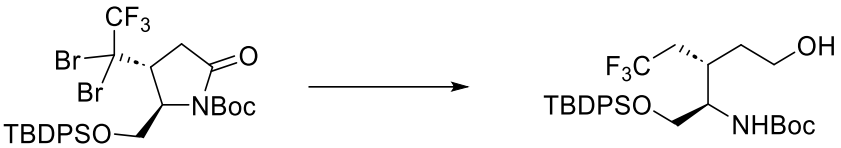
Ejemplo 86: Preparación del Compuesto 136

Etapa 1: (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-3-(1,1-dibromo-2,2,2-trifluoro-etil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo



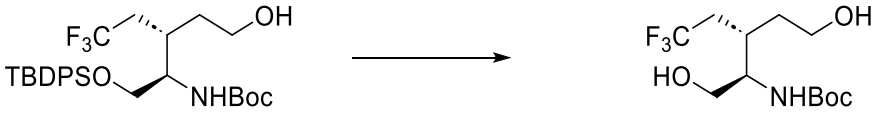
A una solución agitada de (2*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-5-oxo-2*H*-pirrole-1-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 10.163 mmol) y 2,2-dibromo-1,1,1-trifluoro-etano (3.4303 g, 1.5 ml, 14.043 mmol) en THF seco (90 ml), a -78 °C, se añadió LHMDS en THF (30 ml de 1 M, 30.000 mmol) gota a gota durante 1 hora. La mezcla se agitó a -78 °C durante 4 horas, luego se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (75 ml) a -78 °C, la solución se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El THF se eliminó bajo presión reducida. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (25 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (isocrática de 95 % de metanol en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 20 ml), para proporcionar (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1,1-dibromo-2,2,2-trifluoro-etil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.25 g, 43 %) como un semisólido naranja. ESI-MS m/z calc. 691.0576, se encontró 592.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.61 minutos. Método de LC U.

Etapa 2: *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución de 50 °C de (2*R*,3*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-3-(1,1-dibromo-2,2,2-trifluoro-etil)-5-oxo-pirrolidina-1-carboxilato de *terc*-butilo (4.25 g, 4.3391 mmol) en etanol (100 ml), bajo nitrógeno, se añadió borohidruro de sodio (1.3 g, 34.362 mmol) en porciones. La reacción se agitó durante 2 horas a 50 °C. Una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (150 ml) se introdujo lentamente en la reacción y la solución resultante se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente. El etanol se evaporó bajo presión reducida y se añadió acetato de etilo (200 ml). Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 60 % a 90 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (4 x 25 ml), para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)butil]carbamato de *terc*-butilo (2.19 g, 64 %) como un aceite de color naranja. 99.9 % ee. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.55 (m, 4H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 5.02 - 4.81 (m, 1H), 3.93 - 3.78 (m, 1H), 3.78 - 3.52 (m, 4H), 2.40 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.01 (m, 1H), 1.76 - 1.54 (m, solapado con agua, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 9H), 1.07 (s, 9H). (2H ausentes, protones lábiles). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.84 (t, *J* = 10.2 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 539.2679, se encontró 440.2 $(M\text{-}99)^+$; tiempo de retención: 4.39 minutos. Método de LC 1B.

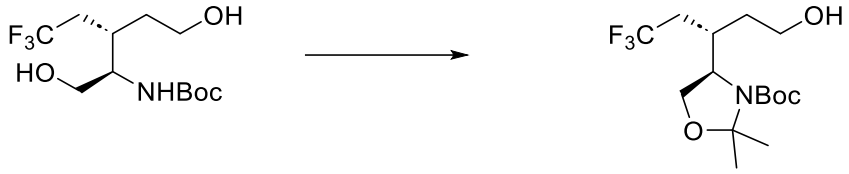
Etapa 3: *N*-[(1*R*,2*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)butilo]carbamato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-1-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)butil]carbamato de *terc*-butilo (2.16 g, 2.7535 mmol) en THF anhidro (50 ml) a 0 °C se añadió una solución de TBAF en THF (5.5 ml de 1 M, 5.5000 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a 0 °C durante 30 minutos, después se dejó alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 16 horas a temperatura ambiente. La reacción se inactivó añadiendo una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y el THF se eliminó bajo presión reducida. Se añadió salmuera (10 ml) y la mezcla acuosa se extrajo con acetato de etilo (4 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas

se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El material crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 5 % a 40 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 10 ml), para proporcionar *N*-[(1*R*,2*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (788 mg, 90 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 5.28 - 5.06 (m, 1H), 3.92 - 3.55 (m, 5H), 2.96 - 2.69 (m, 1H), 2.59 - 2.23 (m, 3H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.86 - 1.55 (m, solapado con agua, 2H), 1.53 - 1.34 (m, 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.78 (t, *J* = 10.9 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 301.1501, se encontró 202.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 1.58 minutos. Método de LC U.

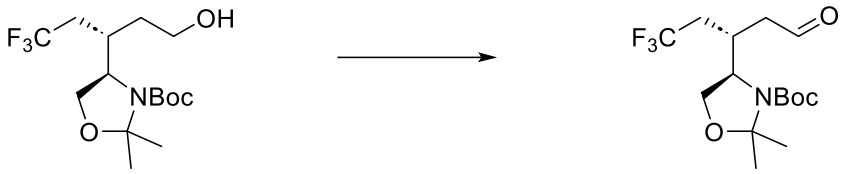
Etapa 4: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-hidroxietil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución agitada de *N*-[(1*R*,2*S*)-4,4,4-trifluoro-2-(2-hidroxietil)-1-(hidroximetil)butil]carbamato de *terc*-butilo (688 mg, 2.1692 mmol) en DCM seco (20 ml), se añadieron 2,2-dimetoxipropano (935.00 mg, 1.1 ml, 8.9776 mmol) y ácido toluenesulfónico monohidratado (41 mg, 0.2155 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadieron acetona (10 ml) y acetato de isopropilo (10 ml), después se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 minutos. Los solventes orgánicos se evaporaron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetato de isopropilo (3 x 5 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (2 x 50 ml) y con acetato de isopropilo (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 5 a 65 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto se combinaron, se evaporaron y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 5 ml), para proporcionar (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-hidroxietil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 80 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.94 - 3.83 (m, 1H), 3.72 - 3.56 (m, 2H), 2.59 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 1.99 (m, 1H), 1.86 - 1.67 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m,

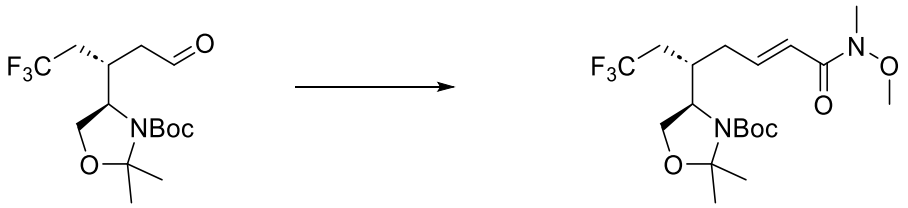
1H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 3H). (1H ausente, protón lábil). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -65.74 (t, J = 10.9 Hz, 1.75F), -65.91 (t, J = 9.5 Hz, 1.25F). ESI-MS m/z calc. 341.1814, se encontró 286.1 (M-55)+; tiempo de retención: 1.92 minutos. Método de LC U.

Etapa 5: (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



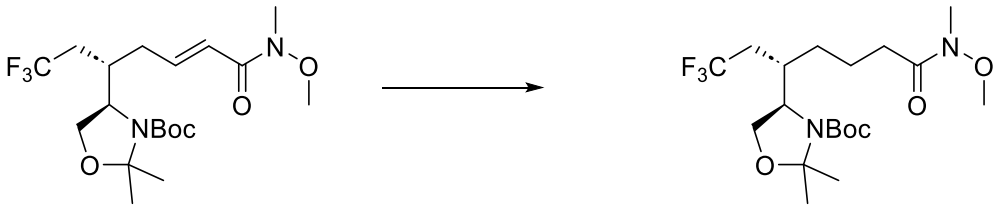
A una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-hidroxietil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (620 mg, 1.7254 mmol) en diclorometano (25 ml) a 0 °C, se añadió bromuro de sodio (59 mg, 0.5734 mmol) y TEMPO (73 mg, 0.4672 mmol). Una mezcla agitada de bicarbonato de sodio (660 mg, 7.8565 mmol) en hipoclorito de sodio (en agua) (2.4 ml de 1.6 M, 3.8400 mmol) se preparó a 0 °C, se filtró y se añadió por porciones a la reacción (de forma que la coloración roja desapareciera entre cada porción) durante 60 minutos bajo agitación enérgica. Se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (25 ml). La mezcla se diluyó con DCM (25 ml) y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo con DCM (2 x 25 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (25 ml), una solución acuosa de $Na_2S_2O_3$ al 10 % (25 ml) y salmuera (10 ml), después se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para proporcionar la mezcla cruda de rotámeros de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (619 mg, 91 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.23 - 3.75 (m, 3H), 2.80 - 2.34 (m, 2H), 2.34 - 1.96 (m, 1H), 1.93 - 1.68 (m, 1H), 1.68 - 1.36 (m, 15H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -65.15 - -66.08 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 339.1657, se encontró 362.2 (M+23)+; tiempo de retención: 2.03 minutos. Método de LC U.

Etapa 6: (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una suspensión de hidruro de sodio lavado con heptano en aceite mineral (1.8 mg, 60 % p/p, 0.0450 mmol) en THF (0.25 ml), se añadió 2-dietoxifosforil-*N*-metoxi-*N*-metil-acetamida (11 mg, 0.0460 mmol) a temperatura ambiente. Una vez detenida la evolución de hidrógeno, esta solución se transfirió a una solución de (4*R*)-2,2-dimetil-4-[(1*S*)-3,3,3-trifluoro-1-(2-oxoetil)propil]oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (12 mg, 0.0285 mmol) en THF (0.25 ml) y se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso saturado (0.5 ml) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (1 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 40 a 75 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron bajo presión reducida y se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 1 ml), para proporcionar (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (10 mg, 83 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 7.04 - 6.78 (m, 1H), 6.73 - 6.44 (m, 1H), 4.07 - 3.80 (m, 3H), 3.74 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 2.74 - 2.23 (m, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.54 - 1.41 (m, 12H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -65.71 - -65.91 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 424.2185, se encontró 425.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.05 minutos. Método de LC U.

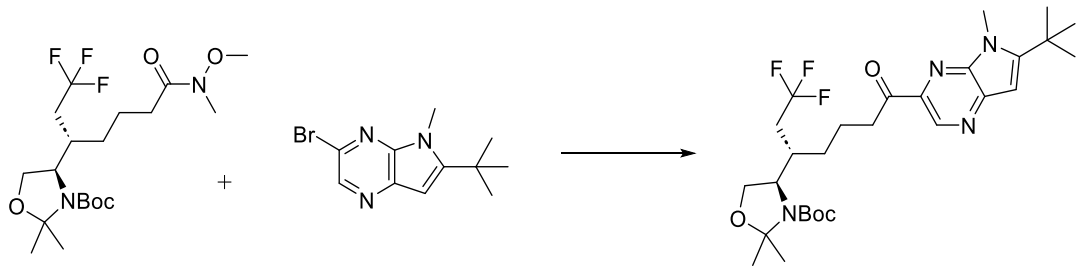
Etapa 7: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



El nitrógeno se burbujeó a una solución agitada de (4*R*)-4-[(*E*,1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pent-3-enil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (890 mg, 1.5118 mmol) en metanol seco (50 ml) durante 10 minutos, luego se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo) (420 mg, 5 % p/p, 0.1973 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 5 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 1.5 horas, a temperatura ambiente, bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa

en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 40 a 70 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, después se coevaporó con acetonitrilo (3 x 2 ml) y THF (3 x 1 ml), para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (537 mg, 82 %) como un aceite de color amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.18 (s, 3H), 2.63 - 2.24 (m, 4H), 2.16 - 1.92 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.57 - 1.51 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.45 (s, 3H), 1.41 - 1.27 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, metanol-d_4) δ -65.64 - -66.03 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 426.2342, se encontró 427.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.72 minutos. Método de LC W.

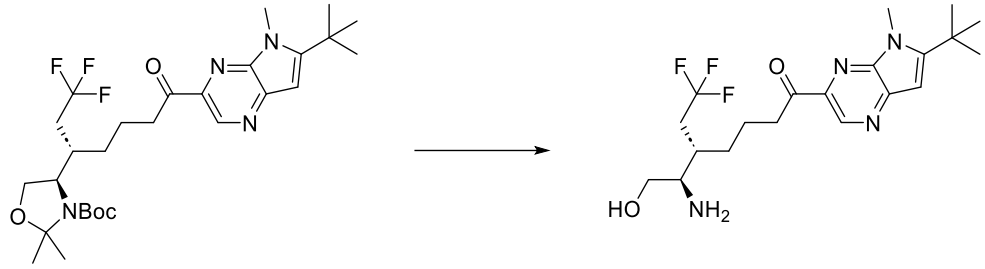
Etapa 8: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (62 mg, 0.2273 mmol) en THF (1.5 ml), a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.1 ml de 2.5 M, 0.2500 mmol). Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (60 mg, 0.1397 mmol) en THF (0.4 ml). La reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se añadió más *n*-butillitio (solución en hexanos) (0.1 ml de 1.75 M, 0.1750 mmol) y la reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (0.5 ml) y acetato de etilo (1 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 50 a 80 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida, después se coevaporaron con acetonitrilo (3 x 5 ml), para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-

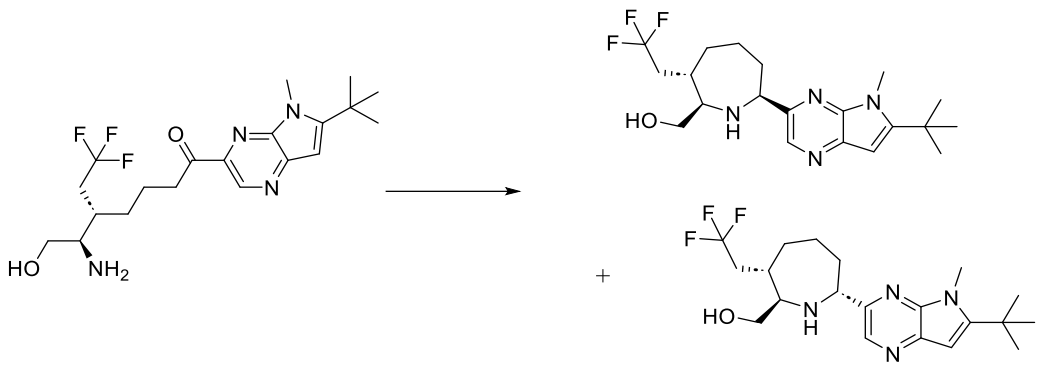
dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (40 mg, 52 %) como un sólido de color blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.13 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.21 - 3.98 (m, 5H), 3.82 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.64 - 2.36 (m, 2H), 2.05 - 1.77 (m, 3H), 1.74 - 1.61 (m, 4H), 1.57 (s, solapado con agua, 9H), 1.50 (s, 12H), 1.45 - 1.27 (m, 1H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.90 - -64.30 (m, 3F). ESI-MS m/z calc. 554.308, se encontró 555.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.4 minutos. Método de LC U.

Etapa 9: (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-7.7.7-trifluoro-heptan-1-ona



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-5-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (432 mg, 0.7664 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (10 ml de 4 M, 40.000 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas, bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (5 x 10 ml). El material se disolvió en diclorometano (100 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (20 ml) y salmuera (5 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se evaporó bajo presión reducida, para proporcionar (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7.7.7-trifluoro-heptan-1-ona (327 mg, 100 %) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.68 (s, 1H), 6.49 (s, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 3.83 - 3.74 (m, 3H), 3.70 (s, 1H), 3.68 - 3.62 (m, 1H), 2.68 - 2.50 (m, 1H), 2.36 - 2.14 (m, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 3H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.61 - 1.46 (m, solapado con agua 9H). ^{19}F RMN (377 MHz, $CDCl_3$) δ -63.54 (t, *J* = 11.6 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 414.2243, se encontró 415.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.44 minutos. Método de LC U.

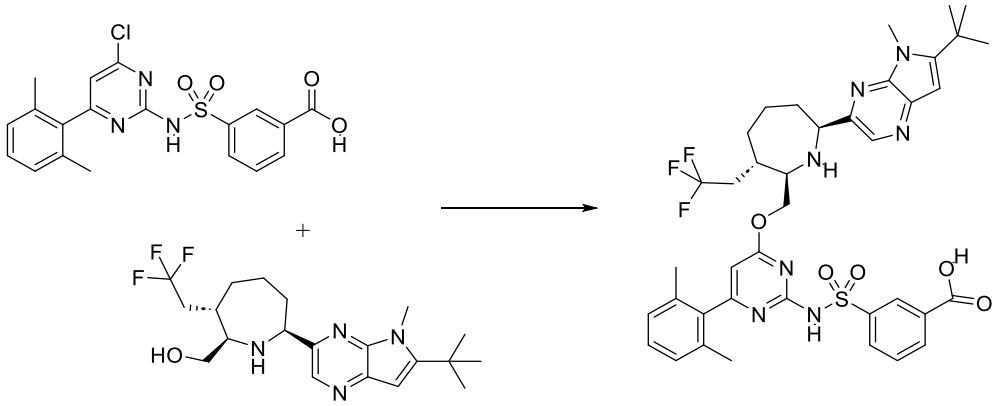
Etapa 10: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metanol y [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metanol



A una solución de (5*S*)-5-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-7.7.7-trifluoro-heptan-1-ona (327 mg, 0.7692 mmol) en DCM (12 ml), a 0 °C, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.2 g, 5.5487 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} (acetonitrilo isocrático al 55 % en tampón de bicarbonato amónico 10 mM: pH = 10). Las fracciones que contenían el primer producto de elución se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (5 x 10 ml). El producto resultante se secó a alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metanol (204 mg, 66 %) como un sólido blanco. 99.9 % ee, 99.9 % de. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.71 (dd, *J* = 10.8, 4.2 Hz, 1H), 3.54 - 3.44 (m, 4H), 3.01 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H), 2.29 (td, *J* = 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.43 (m, 7H), 1.29 - 1.14 (m, 1H), 1.14 - 1.07 (m, 9H). (2H ausentes, protones lábiles). ^{19}F RMN (377 MHz, Benceno-d_6) δ -63.50 (t, *J* = 11.6 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 398.2293, se encontró 399.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.53 minutos. Las fracciones que contenían el segundo producto de elución se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (5 x 10 ml). El producto resultante se secó al alto vacío para proporcionar [(2*R*,3*S*,7*R*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metanol (37 mg, 12 %) como un sólido blanco. 99.9 % ee, 97.4 % de. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.54 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 3.68 (dd, *J* = 11.2, 2.7 Hz, 1H), 3.60 - 3.47 (m, 4H), 3.36 (t, *J* = 10.3 Hz, 1H), 2.34 (td, *J* = 9.7, 4.3 Hz, 1H), 2.06 - 1.95 (m, 1H), 1.74 - 1.57 (m, 3H), 1.57 - 1.28 (m, 3H), 1.27 - 1.00 (m, 11H). (2H ausentes, protones lábiles). ^{19}F RMN (377 MHz, Benceno-

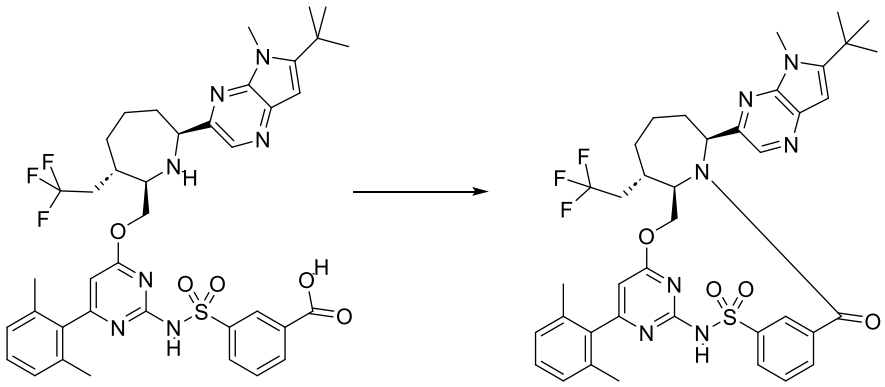
d_6) δ -63.50 (t, J = 11.6 Hz, 3F). ESI-MS m/z calc. 398.2293, se encontró 399.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.63 minutos. Método de LC W.

Etapa 11: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (101 mg, 0.2417 mmol) y [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metanol (96 mg, 0.2409 mmol) se combinaron en THF anhidro (1.5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar unos minutos hasta que todos los sólidos se disolvieran, se añadió *terc*-butóxido de sodio (119 mg, 1.238 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas, luego se agitó a 40 °C durante 2 horas. Se añadió una cantidad adicional de *terc*-butóxido de sodio (45 mg, 0.4682 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 7 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, salmuera y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo, se filtró y se secó para dar como un sólido amarillo ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (91 mg, 43 %). ESI-MS m/z calc. 779.3077, se encontró 780.86 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC A.

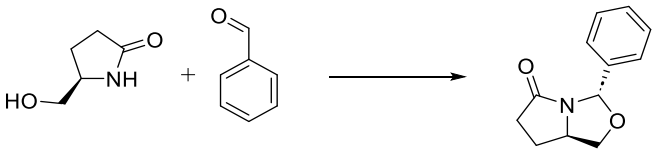
Etapa 12: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (Compuesto 136)



El ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-(2,2,2-trifluoroetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (91 mg, 0.1115 mmol) se disolvió bajo nitrógeno en NMP anhidro (2 ml) y acetona (4 ml). Se añadió TsCl (67 mg, 0.3514 mmol) seguido de NMM (77 µL, 0.7004 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 24 h. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (10-99 % de acetonitrilo/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar después de la evaporación (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-8-(2,2,2-trifluoroetil)-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (45 mg, 53 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.21 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.97 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 13.3, 4.7 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.57 (dt, *J* = 11.1, 4.9 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 2.45 - 2.32 (m, 2H), 2.26 - 2.12 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.05 - 1.95 (m, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.50 (s, 9H). ^{19}F RMN (376 MHz, $CDCl_3$) δ -64.06 (t, *J* = 10.9 Hz). ESI-MS m/z calc. 761.2971, se encontró 762.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.06 minutos. Método de LC A.

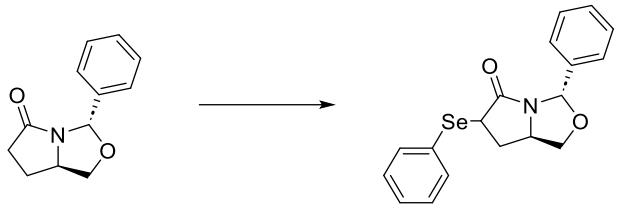
Ejemplo 87: Preparación del Compuesto 137

Etapa 1: (3*S*,7a*R*)-3-fenil-3.6.7.7a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona



A una solución de (5*R*)-5-(hidroximetil)pirrolidin-2-ona (25 g, 217.15 mmol) en tolueno (100 ml) se añadió benzaldehído (22.880 g, 22 ml, 215.60 mmol) e hidrato de PTSA (2.06 g, 10.830 mmol). La reacción se agitó a reflujo durante toda la noche. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó por cromatografía en gel de sílice que eluyó de EtOAc al 30-80 % en heptanos) para dar (3*S,7*a*R*)-3-fenil-3.6.7.7a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (2.71 g, 6 %) como un aceite naranja oscuro. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.98 - 7.88 (m, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 1.97 - 1.85 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 203.0946, se encontró 204.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.56 minutos. Método de LC U.

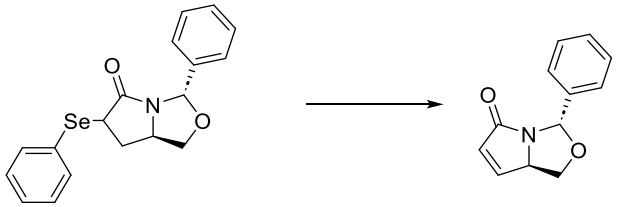
Etapa 2: (3*S*,7a*R*)-3-fenil-6-fenilselanil-3.6.7.7a-tetrahidro-1H-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona



A una solución de NaHMDS (en THF) (55 ml de 1 M, 55.000 mmol) en THF anhidro (120 ml) a -78 °C, se añadió una solución de (3*S,7*a*R*)-3-fenil-3.6.7.7a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (11.6 g, 52.853 mmol) en THF anhidro (20 ml) gota a gota durante 10 minutos. La reacción se agitó a -78 °C durante 30 minutos y luego se añadió gota a gota una solución de TMSCl (8.0464 g, 9.4 ml, 74.063 mmol) en THF anhidro (15 ml) durante 10 minutos. La reacción se dejó calentar hasta 0 °C en un baño de hielo y la reacción se agitó a esa temperatura durante 3 horas. A la mezcla de reacción a 0 °C se añadió una solución de PhSeCl (12.0 g, 62.658 mmol) en THF anhidro (15 ml) gota a gota durante 5 minutos y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y EtOAc (50 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 5-80 % de MeOH en agua). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S,7*a*R*)-3-fenil-6-fenilselanil-3.6.7.7a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (13

g, 65 %) como un aceite de color naranja como una mezcla de diastereómeros en una relación aproximada de 60/40. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.72 - 7.62 (m, 2H), 7.48 - 7.42 (m, 0.6H), 7.40 - 7.30 (m, 5H), 7.29 - 7.24 (solapado con la señal del solvente, m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 1.4H), 6.28 (s, 0.6H), 6.27 (s, 0.4H), 4.37 (t, *J* = 9.3 Hz, 0.4H), 4.16 - 4.09 (m, 1H), 4.09 - 4.01 (m, 0.4H), 3.99 (dd, *J* = 6.8, 4.6 Hz, 0.6H), 3.67 - 3.58 (m, 0.6H), 3.42 (t, *J* = 8.1 Hz, 0.6H), 3.10 (t, *J* = 7.9 Hz, 0.4H), 2.84 (ddd, *J* = 13.9, 9.5, 7.6 Hz, 0.4H), 2.55 - 2.48 (m, 1.2H), 2.03 (ddd, *J* = 14.1, 8.9, 5.4 Hz, 0.4H). ESI-MS m/z calc. 359.0425, se encontró 360.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.93 minutos. Método de LC U.

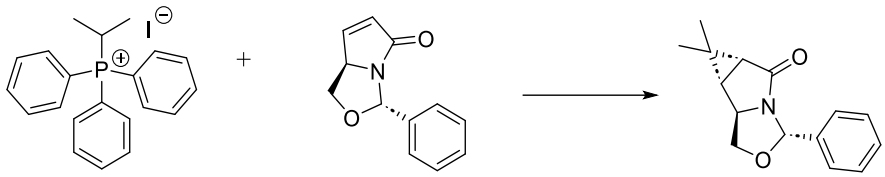
Etapa 3: (3*S*,7a*R*)-3-fenil-3,7a-dihidro-1H-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona



A una solución de (3*S*,7a*R*)-3-fenil-6-fenilselanil-3.6.7.7a-tetrahidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (13.0 g, 34.396 mmol) en THF (200 ml) a 0 °C se añadió gota a gota una solución acuosa de peróxido de hidrógeno (en agua) (1.1 g, 0.9910 ml de 35 % p/p, 11.319 mmol). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 hora, después se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño helado y se añadió de nuevo una solución de peróxido de hidrógeno (en agua) (5.6 g, 5.0450 ml de 35 % p/p, 57.622 mmol) cuando la temperatura interna era de 15 °C. Se retiró el baño y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos. A la mezcla de reacción se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml) y EtOAc (100 ml). Las fases se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 5-40 % de MeOH en agua). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se diluyó con salmuera (100 ml) y se extrajo con DCM (3 x 100 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (3*S*,7a*R*)-3-fenil-3,7a-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (6.47 g, 93 %) como un sólido de color beige. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (dd, *J* = 5.6, 2.0 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 6.18 (dd, *J* = 5.6, 1.5 Hz, 1H), 4.64

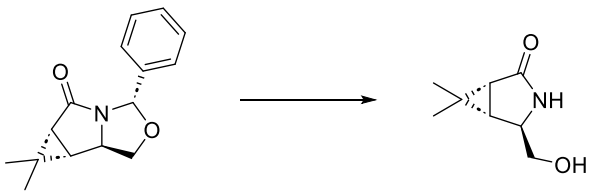
(ddt, *J* = 8.5, 6.9, 1.6 Hz, 1H), 4.31 - 4.26 (m, 1H), 3.45 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 201.079, se encontró 202.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.57 minutos. Método de LC U.

Etapa 4: (1*R*,2*S*,4*R*,7*S*)-3,3-dimetil-7-fenil-8-oxa-6-azatriciclo[4.3.0.02,4]nonan-5-ona



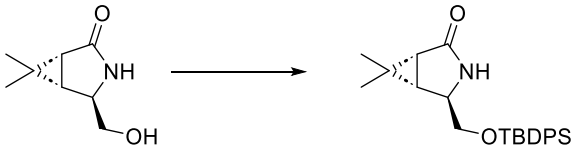
A una solución de yoduro de isopropil(trifenil)fosfonio (75 mg, 0.1735 mmol) en THF anhidro (0.5 ml) a -30 °C se añadió una solución de *n*-BuLi (en hexanos) (0.06 ml de 2.5 M, 0.1500 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos a 0 °C y luego se enfrió hasta -30 °C. A la mezcla de reacción a esa temperatura se añadió gota a gota una solución de (3*S*,7a*R*)-3-fenil-3,7a-dihidro-1*H*-pirrolo[1,2-c]oxazol-5-ona (25 mg, 0.1241 mmol) en THF anhidro (0.3 ml). La reacción se agitó en el baño de enfriamiento durante 45 minutos, lo que permitió que la temperatura alcanzara lentamente 0 °C, luego se eliminó el baño, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. A la mezcla de reacción se le añadió agua (5 ml) y la solución acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa (columna: C_{18}. Gradiente: 50-100 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones que contenían el producto se recogieron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. La solución acuosa se diluyó con salmuera (20 ml) y se extrajo con DCM (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en gel de sílice (Gradiente: EtOAc al 0-30 % en heptano) para proporcionar (1*R*,2*S*,4*R*,7*S*)-3,3-dimetil-7-fenil-8-oxa-6-azatriciclo[4.3.0.02,4]nonan-5-ona (9 mg, 30 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.43 - 7.28 (m, 5H), 6.31 (s, 1H), 4.22 (dd, *J* = 7.7, 6.2 Hz, 1H), 3.73 (dd, *J* = 9.3, 6.4 Hz, 1H), 3.53 (dd, *J* = 9.3, 7.8 Hz, 1H), 1.97 - 1.86 (m, 2H), 1.33 (s, 3H), 1.19 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 243.1259, se encontró 244.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.74 minutos. Método de LC I.

Etapa 5: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(hidroximetil)-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-ona



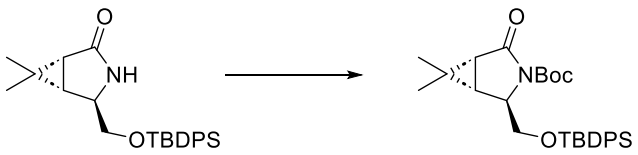
Se añadieron ácido trifluoroacético (18.500 g, 12.5 ml, 162.25 mmol) y después agua (12.000 g, 12 ml, 666.10 mmol) a una solución de (1*R*,2*S*,4*R*,7*S*)-3,3-dimetil-7-fenil-8-oxa-6-azatricciclo[4.3.0.02,4]nonan-5-ona (2.2 g, 8.9157 mmol) en DCM (125 ml) a temperatura ambiente y la solución se agitó durante toda la noche a esta temperatura. La mezcla se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se particionó entre bicarbonato sódico acuoso concentrado (50 ml) y acetato de etilo (100 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo (4 x 100 ml). Los extractos combinados de acetato de etilo se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 5 a 100 % en agua pura para proporcionar (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(hidroximetil)-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (1.12 g, 77 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.51 (br. s, 1H), 3.73 - 3.64 (m, 1H), 3.63 - 3.54 (m, 1H), 3.50 - 3.44 (m, 1H), 2.99 (br. s, 1H), 1.73 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.53 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 1.14 (s, 3H), 1.13 (s, 3H). ESI-MS m/z calc. 155.0946, se encontró 156.1 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 0.81 minutos. Método de LC 1E.

Etapa 6: (1*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexan-2-ona



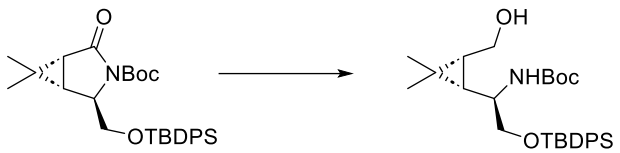
Se añadió TBDPSCl (7 g, 25.467 mmol) a una solución de (1*R*,4*R*,5*S*)-4-(hidroximetil)-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona (1.98 g, 12.120 mmol) e imidazol (3.6 g, 52.881 mmol) en DCM (40 ml) a 0 °C y luego se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 ml) y se extrajo con DCM (3 x 50 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 5 a 100 % en agua pura para proporcionar (1*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3.1.0]hexan-2-ona (4.17 g, 86 %) como un aceite espeso ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.69 - 7.63 (m, 4H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 5.56 (br. s, 1H), 3.63 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 3.51 - 3.41 (m, 1H), 1.68 (dt, *J* = 6.3, 1.4 Hz, 1H), 1.44 (dd, *J* = 6.1, 1.0 Hz, 1H), 1.16 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.07 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 393.2124, se encontró 394.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.97 minutos. Método de LC 1E.

Etapa 7: (1*S*,2*R*,5*R*)-2-[[*terc*-butilo(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo



A (1*R*,4*R*,5*S*)-4-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-2-ona (25 mg, 0.0632 mmol) y DMAP (16 mg, 0.1310 mmol) en acetonitrilo (500 µl) se añadió di-*terc*-dicarbonato de butilo (27 mg, 0.1237 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se dejó agitar durante toda la noche. La reacción de la mezcla fue concentrada bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar (1*S*,2*R*,5*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-4-oxo-3-azabiciclo[3.1.0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (31.9 mg, 100 %) como una película transparente ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.71 - 7.59 (m, 4H), 7.49 - 7.33 (m, 6H), 4.00 - 3.78 (m, 3H), 1.88 (dd, *J* = 6.2, 1.3 Hz, 1H), 1.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 1.40 (s, 9H), 1.15 (s, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.06 (s, 9H). ESI-MS m/z calc. 493.2648, se encontró 394.0 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 3.39 minutos. Método de LC 1C.

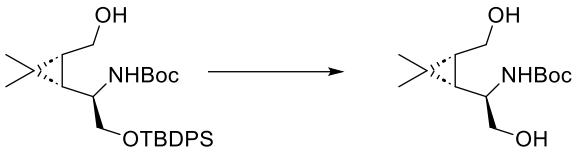
Etapa 8: *N*-[(1*R*)-2-[*terc*-butilo(difenil)silil]oxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo



Se añadió $NaBH_4$ (7.6 g, 200.89 mmol) a una solución de (1*S*,2*R*,5*R*)-2-[[*terc*-butil(difenil)silil]oximetil]-6.6-dimetil-4-oxo-3-azabiciclo[3,1,0]hexano-3-carboxilato de *terc*-butilo (5 g, 9.9957 mmol) en etanol (160 ml) mantenido a 80 °C con un baño de aceite. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h y luego se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se particionó entre agua destilada (500 ml) y acetato de etilo que contenía heptanos al 20 % (250 ml). La fase acuosa se separó y se extrajo con acetato de etilo que contenía un 20 % de heptanos (2 x 250 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en un C_{18} columna mediante el uso de un gradiente de 5 a 100 % de acetonitrilo en agua pura para proporcionar *N*-[(1*R*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-

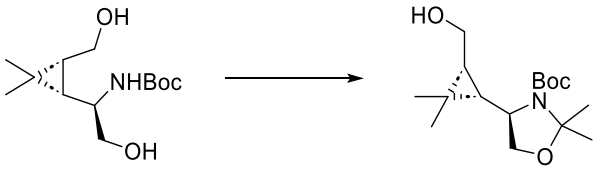
ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo (4.3 g, 79 %) como un aceite transparente que se solidificó a alto vacío ^{1}H NMR (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ 7.67 (ddd, *J* = 7.2, 5.7, 1.5 Hz, 4H), 7.52 - 7.35 (m, 6H), 5.02 (br s, 1H), 3.87 - 3.70 (m, 2H), 3.68 - 3.50 (m, 3H), 3.16 (br d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.08 (s, 9H), 1.05 - 0.96 (m, 4H), 0.90 - 0.79 (m, 4H). ESI-MS m/z calc. 497.2961, se encontró 498.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.33 minutos. Método de LC 1C.

Etapa 9: *N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo



Se añadió TBAF (en THF) (10 ml de 1 M, 10.000 mmol) a una solución de *N*-[(1*R*)-2-[*terc*-butil(difenil)silil]oxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo (4.3 g, 7.9306 mmol) en THF (46 ml) mantenido a 0 °C y la reacción se dejó agitar a esta temperatura durante 1 h. Se añadió más TBAF (en THF) (25 ml de 1 M, 25.000 mmol) y la reacción se dejó agitar durante otra 1 h. La mezcla de reacción se inactivó con una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (100 ml). La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar el *N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo crudo (11.9 g, 100 %) como un aceite amarillo claro. Se usó directamente en la siguiente reacción.

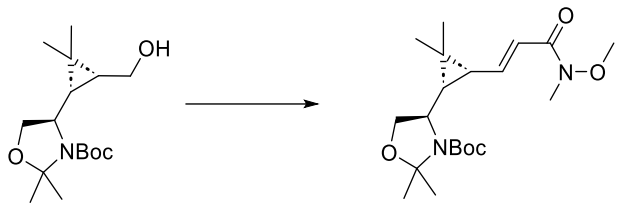
Etapa 10: (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Se añadió hidrato de PTSA (300 mg, 0.2804 ml, 1.5771 mmol) a una solución de *N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]etil]carbamato de *terc*-butilo (11.8 g, 7.8715 mmol) en 2,2-dimetoxipropano (40 g, 384.07 mmol) y DCM (200 ml) y la reacción se dejó agitar durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y el residuo resultante se inactivó con bicarbonato de sodio acuoso (250 ml) y se extrajo con DCM (3 x 200 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se

concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} mediante el uso de un gradiente de acetonitrilo de 5 a 100 % en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.44 g, 98 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 299.2097, se encontró 300.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.42 minutos. Método de LC 1C.

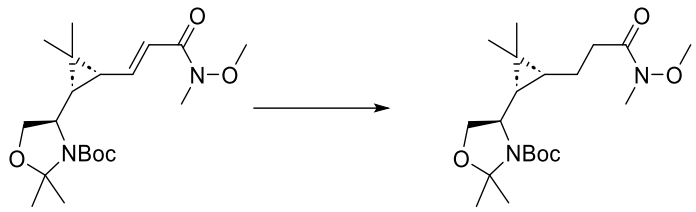
Etapa 11: (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[(E)-3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-prop-1-enil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución fría 0 °C de hipoclorito sódico (en agua) (0.432 ml de 1.7 M, 0.7344 mmol) con bicarbonato sódico (73 mg, 0.8690 mmol) se añadió gota a gota a una suspensión agitada de (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-(hidroximetil)-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidin-3-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0.6346 mmol), NaBr (3.4 mg, 0.0330 mmol), y TEMPO (2.1 mg, 0.0134 mmol) en DCM (10 ml), agua (2.5 ml) mantenido a 0 °C. La reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h, después se añadió isopropanol y se dejó agitando otros 10 min. Se separó la fase acuosa y se extrajo con DCM (10 ml). Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-formil-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo crudo (190 mg) como un aceite transparente. Se añadió dietil (2-(metoxi(metil)amino)-2-oxoetil)fosfonato (340 mg, 1.3426 mmol) en THF (10 ml) a NaH lavado con heptano (en aceite) (27 mg, 60 % p/p, 0.6751 mmol). La mezcla se dejó agitar a temperatura ambiente durante 10 min. El producto crudo (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-formil-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo de la etapa anterior se disolvió en THF (1 ml) y se añadió a la mezcla de reacción mantenida a temperatura ambiente. Esta mezcla se dejó agitar durante 1 h y luego se inactivó con agua (10 ml) y DCM (20 ml). La fase acuosa se separó y se lavó con DCM (3 x 10 ml). Los orgánicos se combinaron y se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} mediante el uso de un gradiente de 5 a 65 % seguido de acetonitrilo isocrático al 65 % en agua pura para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[(*E*)-3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-prop-1-enil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-

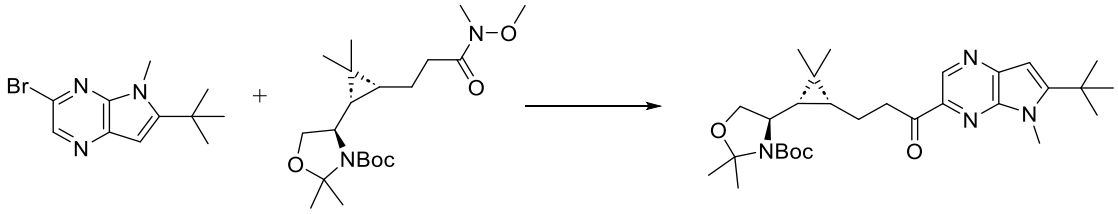
oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (172 mg, 64 %) como un aceite transparente. ESI-MS m/z calc. 382.2468, se encontró 383.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.48 minutos. Método de LC 1C.

Etapa 12: (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



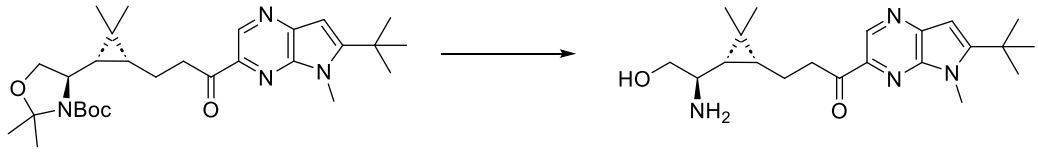
El nitrógeno se burbujeó a una solución agitada de (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[(*E*)-3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-prop-1-enil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.3 g, 3,3953 mmol) en metanol seco (55 ml), a 0 °C, durante 10 minutos, luego se añadió paladio al 10 % sobre carbono (50 % húmedo) (140 mg, 5 % p/p, 0.0658 mmol). Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos, seguido de hidrógeno durante 5 minutos. A continuación, la reacción se agitó durante 80 minutos, a 0 °C, bajo atmósfera de hidrógeno. Se burbujeó nitrógeno en la mezcla durante 10 minutos. La mezcla se filtró sobre una almohadilla de celite, se lavó con MeOH (20 ml) y se concentró al vacío. La mezcla cruda se purificó mediante cromatografía de fase inversa en un cartucho C_{18}, eluyendo con un gradiente de 50 a 70 % de acetonitrilo en agua. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron, se concentraron al vacío, después se coevaporó con acetonitrilo (5 x 10 ml), para proporcionar (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (1.067 g, 82 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 4.02 (dd, J = 8.4, 5.5 Hz, 1H), 3.83 - 3.62 (m, 5H), 3.19 (br. s, 3H), 2.71 - 2.34 (m, 2H), 2.12 - 1.96 (m, 1H), 1.77 - 1.55 (m, 4H), 1.50 (s, 3H), 1.48 (s, 9H), 1.07 (s, 3H), 1.00 (s, 3H), 0.84 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 0.67 (td, J = 8.9, 5.5 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 384.2624, se encontró 385.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.1 minutos. Método de LC X.

Etapa 13: (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



A una solución de 3-bromo-6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazina (569 mg, 2.0859 mmol) en THF (10 ml), a -78 °C, se añadió gota a gota *n*-butillitio (solución en hexanos) (1.1 ml de 1.75 M, 1.9250 mmol). Tan pronto como finalizó la adición de *n*-BuLi, se añadió gota a gota una solución de (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-[metoxi(metil)amino]-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (500 mg, 1.2991 mmol) en THF (4 ml). La reacción se dejó agitar durante 1 hora a -78 °C. Se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (20 ml) y acetato de etilo (10 ml). La mezcla se calentó lentamente hasta alcanzar la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Las capas se separaron y la acuosa se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El crudo se purificó mediante cromatografía en fase inversa en columna C_{18} (gradiente de 60 a 85 % de acetonitrilo en agua). Las fracciones deseadas se concentraron bajo presión reducida y luego se coevaporaron con acetonitrilo (5 x 10 ml), para obtener (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 66 %) como un sólido amarillo pálido. ^{1}H NMR (400 MHz, metanol-d_4) δ 8.97 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.01 (dd, *J* = 8.1, 5.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.45 - 3.25 (m, solapado con MeOH, 2H), 2.28 - 2.12 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 9H), 1.48 (s, solapado con impureza, 3H), 1.37 (s, 9H), 1.07 - 1.00 (m, 6H), 0.91 - 0.83 (m, 1H), 0.82 - 0.71 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 512.3363, se encontró 513.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.47 minutos. Método de LC U.

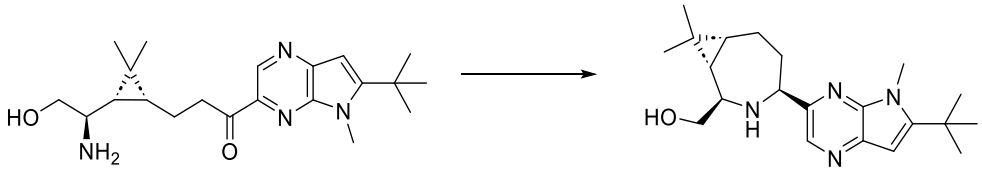
Etapa 14: 3-[(1*R*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-Amino-2-hidroxi-etil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)propan-1-ona



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*,3*R*)-3-[3-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-3-oxo-propil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (440 mg, 0.8574 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) y agua (3 ml), se añadió ácido clorhídrico (solución en 1,4-dioxano) (11 ml de 4 M, 44.000 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, bajo nitrógeno. Los solventes se eliminaron bajo presión reducida y la mezcla se coevaporó con 1,4-dioxano (5 x 10 ml). El material se disolvió en diclorometano (50 ml) y la capa orgánica se lavó con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (6 ml) y salmuera (2 ml). La capa acuosa se extrajo con diclorometano (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (5

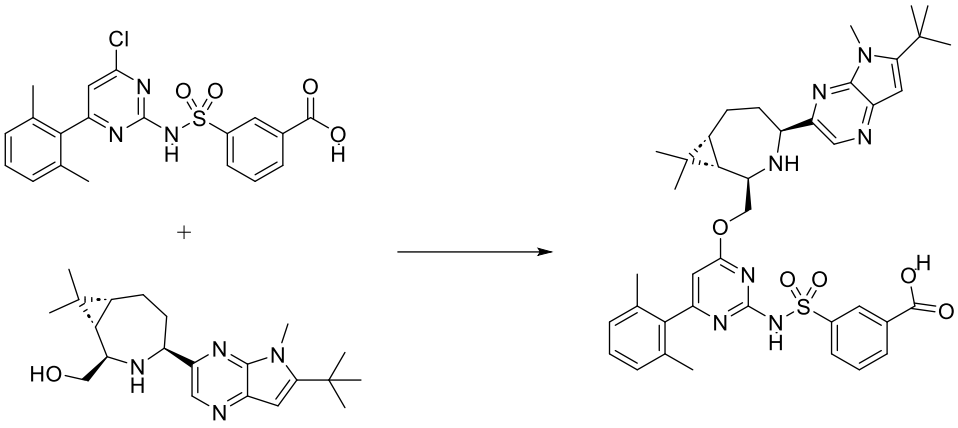
ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida, para proporcionar 3-[(1*R*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)propan-1-ona (317 mg, 99 %) como un semisólido naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.14 (s, 1H), 6.52 (s, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.87 - 3.72 (m, 3H), 3.70 (s, 2H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.55 - 3.43 (m, 1H), 3.03 - 2.92 (m, 1H), 2.05 - 1.88 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.21 (s, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.98 - 0.87 (m, 1H), 0.83 - 0.73 (m, 1H). ESI-MS m/z calc. 372.2525, se encontró 373.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.46 minutos. Método de LC U.

Etapa 15: [(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metanol



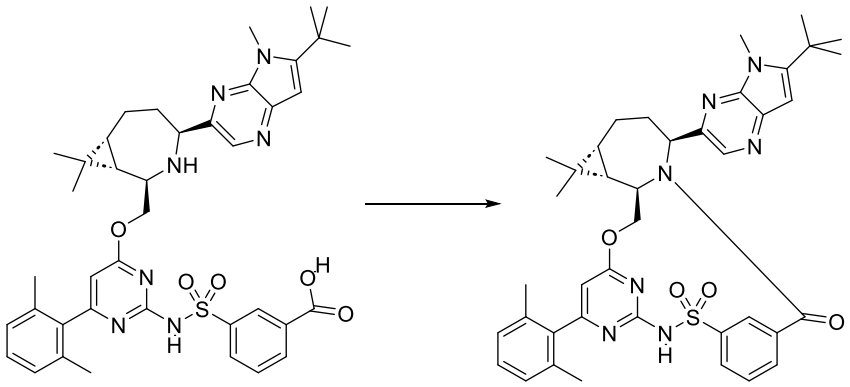
A una solución de 3-[(1*R*,3*S*)-3-[(1*R*)-1-amino-2-hidroxi-etil]-2,2-dimetil-ciclopropil]-1-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)propan-1-ona (319 mg, 0.8555 mmol) en DCM (10 ml), a 0 °C, se añadió $NaBH(OAc)_3$ (1.3 g, 6.0111 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio (20 ml) a 0 °C. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (4 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (2 x 2 ml), se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El residuo crudo se purificó mediante cromatografía de fase inversa en una columna C_{18} (gradiente de 40 % a 50 % de acetonitrilo en tampón de bicarbonato de amonio 10 mM : pH = 10). Las fracciones que contenían el producto se combinaron y los volátiles se eliminaron bajo presión reducida. El residuo se coevaporó con acetonitrilo (5 x 10 ml). El producto resultante se secó al alto vacío para proporcionar [(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b]*pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metanol (200 mg, 66 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, Benceno-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 6.61 (s, 1H), 3.79 - 3.67 (m, 1H), 3.64 (dd, *J* = 10.5, 4.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.23 (t, *J* = 10.1 Hz, 1H), 2.58 (td, *J* = 10.1, 4.4 Hz, 1H), 2.04 - 1.83 (m, 3H), 1.30 - 1.16 (m, 1H), 1.13 (s, 9H), 1.01 (s, 3H), 0.89 (s, 3H), 0.67 - 0.56 (m, 1H), 0.26 - 0.14 (m, 1H). (2H ausentes, protones lábiles). ESI-MS m/z calc. 356.2576, se encontró 357.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.48 minutos. Método de LC W.

Etapa 16: Ácido 3-[[4-[[(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



El ácido 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (102 mg, 0.2441 mmol) y [(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metanol (87.9 mg, 0.2466 mmol) se combinaron en THF anhidro (1.5 ml) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar unos minutos hasta que todos los sólidos se disolvieran, se añadió *terc*-butóxido de sodio (157 mg, 1.634 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, luego se agitó a 40 °C durante 3 horas. Se añadió una cantidad adicional de *terc*-butóxido de sodio (52 mg, 0.5411 mmol) y la reacción se agitó a 40 °C durante 19 h. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc, salmuera y HCl 1 M. La fase orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró en acetato de etilo, se filtró y se secó para dar como un sólido amarillo ácido 3-[[4-[[(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (68 mg, 36 %). ESI-MS m/z calc. 737.33594, se encontró 738.44 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.54 minutos. Método de LC A.

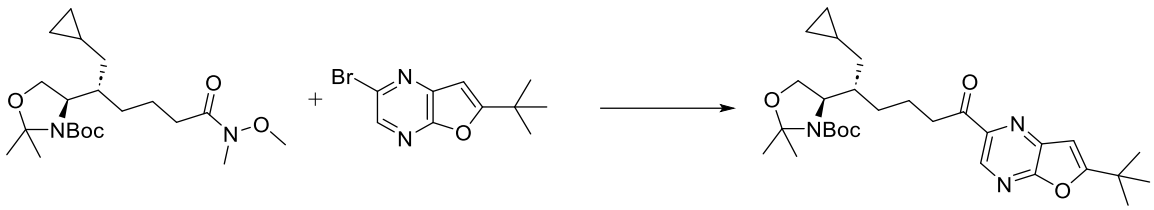
Etapa 17: (4*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-b]pirazin-3-il)-15-(2,6-dimetilfenil)-8,8-dimetil-19,19-dioxo-12-oxa-19λ^6-tia-3,16,18,25-tetrazapentaciclo[18.3.1.1^{13,17}.0^{3,10}.0^{7,9}]pentacosa-1(23),13,15,17(25),20(24),21-hexaen-2-ona (Compuesto 137)



El ácido 3-[[4-[[(1*S*,2*R*,4*S*,7*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-8,8-dimetil-3-azabiciclo[5,1,0]octan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (68 mg, 0.08781 mmol) se disolvió bajo nitrógeno en NMP anhidro (1.5 ml) y acetona (3 ml). Se añadió TsCl (53 mg, 0.2780 mmol) seguido de NMM (64 µl, 0.5821 mmol) y la reacción se agitó a 55 °C durante 3 días. La reacción se vertió en una mezcla de acetato de etilo y HCl 1 M y se separaron las capas. La capa acuosa se extrajo adicionalmente con acetato de etilo (2 x). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. El producto crudo se recogió en DMSO/MeOH y se purificó por HPLC de fase inversa (acetonitrilo al 10-99 %/HCl acuoso 5 mM durante 25 min) para dar después de la evaporación (4*S*,7*R*,9*S*,10*R*)-4-(6-*terc*-butil-5-metil-pirrolo[2,3-*b*]pirazin-3-il)-15-(2,6-dimetilfenil)-8,8-dimetil-19,19-dioxo-12-oxa-19λ^{6}-tia-3,16,18,25-tetrazapentaciclo[18.3.1.113,17.03,10.07,9]pentacosa-1(23),13,15,17(25),20(24),21-hexaen-2-ona (15.9 mg, 24 %) como un sólido de color canela. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.46 (amplia s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.04 (s, 1H), 5.09 (dd, *J* = 10.8, 4.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 1H), 2.63 - 2.46 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 1.94 (s, 6H), 1.53 - 1.38 (m, 10H), 1.22 (q, *J* = 9.2 Hz, 1H), 0.96 - 0.77 (m, 6H), 0.49 (dd, *J* = 9.2, 2.1 Hz, 1H). ESI-MS m/z calc. 719.3254, se encontró 720.44 $(M+1)^{+}$; tiempo de retención: 2.15 minutos. Método de LC A.

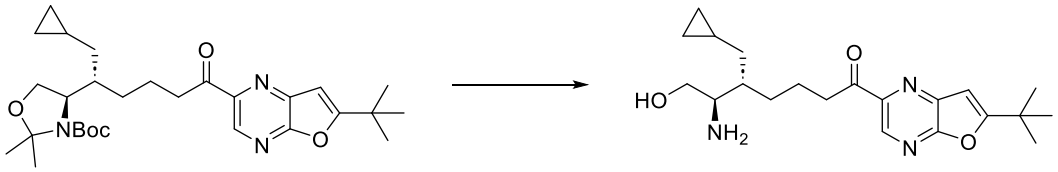
Ejemplo 88: Preparación del Compuesto 139

Etapa 1: (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo



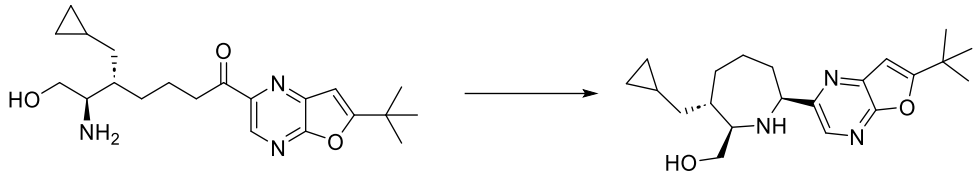
A una solución de 2-bromo-6-*terc*-butil-furo[2,3-*b]*pirazina (1.74 g, 6.5955 mmol) en THF anhidro (25 ml) a -94 °C bajo atmósfera de nitrógeno se añadió *n*-BuLi (solución en hexano) (2.8 ml de 2.4 M, 6.7200 mmol) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -87 °C. Diez minutos después del final de la adición, se añadió una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-1-(ciclopropilmetil)-5-[metoxi(metil)amino]-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.26 g, 5.6651 mmol) en THF anhidro (12 ml) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -87 °C. Diez minutos después del final de la adición se añadió una solución acuosa 2M de cloruro de amonio (10 ml) a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de -40 °C. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente. La mezcla de reacción resultante de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-3-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.91 g, 100 %) se combinó con otros lotes para el tratamiento y purificación. A la mezcla heterogénea de varios lotes de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (2.3 g, 4.4776 mmol), (2.3 g, 4.4776 mmol) y (2.91 g, 5.6651 mmol) en THF (105 ml) y cloruro de amonio (solución acuosa 2M) (30 ml) se añadió EtOAc (50 ml). Las fases se separaron y la solución acuosa se extrajo una vez con EtOAc (50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron, y se concentraron bajo presión reducida. Purificación por cromatografía de fase inversa (Columna: C_{18}. Gradiente: 5-100 % de MeCN en agua) proporcionó (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.5 g, 73 %) como un aceite de color naranja. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.14 - 3.97 (m, 1H), 3.96 - 3.88 (m, 1H), 3.82 (dd, *J* = 9.0, 2.0 Hz, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 2.22 - 2.03 (m, 1H), 1.92 - 1.77 (m, 2H), 1.72 - 1.54 (solapado con agua, m, 4H), 1.48 - 1.45 (m, 21H), 1.38 - 1.12 (solapado con grasa, m, 3H), 0.76 - 0.66 (m, 1H), 0.53 - 0.38 (m, 2H), 0.10 - -0.08 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 513.3203, se encontró 414.2 $(M-99)^+$; tiempo de retención: 2.76 minutos. Método de LC 1D.

Etapa 2: (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona



A una solución de (4*R*)-4-[(1*S*)-5-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-1-(ciclopropilmetil)-5-oxo-pentil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de *terc*-butilo (5.5 g, 10.697 mmol) en dioxano (40 ml) y se añadió agua (0.65 ml) HCl (solución en dioxano) (21.5 ml de 4 M, 86.000 mmol). La solución se agitó durante 3 h y después se eliminó el solvente bajo presión reducida. Se añadió dioxano (40 ml) y se evaporó bajo presión reducida (operación repetida dos veces). Después, el residuo se disolvió en acetonitrilo (40 ml) y se concentró para proporcionar (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona (sal de clorhidrato) (4.54 g, 98 %) como un sólido amarillo que se usó sin más purificación ^{1}H NMR (400 MHz, MeCN-d_3) δ 8.82 - 8.75 (m, 1H), 7.77 (br. s., 3H), 6.79 (s, 1H), 4.34 (br. s., 1H), 3.85 - 3.67 (m, 2H), 3.44 (br. s, 1H), 3.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, 2H), 1.46 - 1.34 (m, 12H), 0.80 - 0.69 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 2H), 0.17 - 0.02 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 373.2365, se encontró 374.4 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.53 minutos. Método de LC U

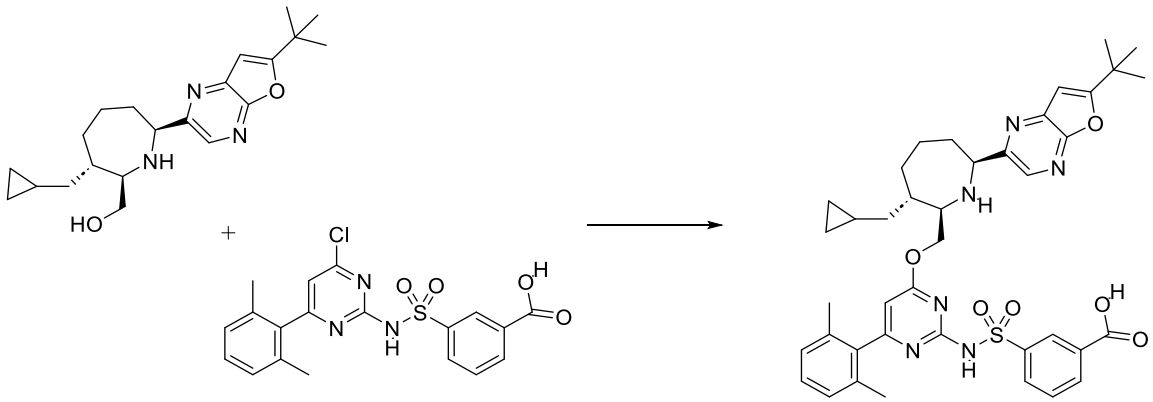
Etapa 3: [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol



Una suspensión de (5*S*,6*R*)-6-amino-1-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-5-(ciclopropilmetil)-7-hidroxi-heptan-1-ona (sal de clorhidrato) (4.54 g, 10.521 mmol) en MeCN anhidro (65 ml) se roció con nitrógeno durante 5 min. Luego se añadió RuCl(p-cimene) [(*R*,*R*)-Ts-DPEN] (80 mg, 0.1257 mmol) seguido de trietilamina (3.6300 g, 5 ml, 35.873 mmol) y ácido fórmico (1.7080 g, 1.4 ml, 37.110 mmol). La mezcla se roció con nitrógeno durante otros 5 minutos y se agitó durante 16 h a 45 °C. Luego el matraz se enfrió hasta 0 °C y se agitó durante 45 min. Luego se filtró la solución y el sólido se lavó con MeCN frío en hielo (20 ml). Los licores madre se mantuvieron a un lado. A continuación, el sólido se disolvió en DCM (50 ml) y se lavó con agua (50 ml), solución acuosa 1 M de NaOH (50 ml) y luego salmuera (50 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró bajo presión reducida para obtener 1.94 g de producto puro. A continuación, los licores madre anteriores se concentraron bajo presión reducida. El residuo se tomó con EtOAc

(50 ml), después se filtró a través de una almohadilla de sílice eluyendo con EtOAc (500 ml). Los licores madre se concentraron bajo presión reducida. El residuo se trituró en MeCN helado (15 ml) y los sólidos se lavaron con acetonitrilo helado (15 ml) para obtener 600 mg de producto puro. Los dos lotes de sólidos se diluyeron en DCM (20 ml), se combinaron para proporcionar después de la evaporación del solvente bajo presión reducida [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (2.54 g, 67 %) como un sólido de color rosado. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 4.56 (br. s, 1H), 3.91 - 3.79 (m, 1H), 3.53 (dd, *J* = 10.6, 3.3 Hz, 1H), 3.10 (dd, *J* = 10.3, 9.0 Hz, 1H), 2.44 (td, *J* = 8.6, 3.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.84 (m, 2H), 1.79 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.53 (m, 3H), 1.52 - 1.41 (m, 1H), 1.40 - 1.31 (m, 10H), 1.11 - 1.02 (m, 1H), 0.73 - 0.65 (m, 1H), 0.49 - 0.34 (m, 2H), 0.10 - -0.06 (m, 2H), (1H ausente, protón lábil). ESI-MS m/z calc. 357.2416, se encontró 358.2 $(M+1)^+$; tiempo de retención: 3.78 minutos. Método de LC W.

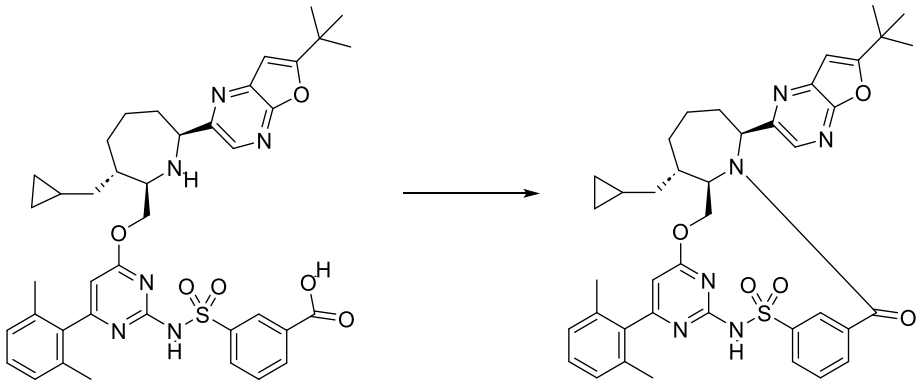
Etapa 4: Ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico



En un matraz de 100 ml equipado con una sonda de temperatura interna, el ácido [(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metanol (2.14 g, 5.986 mmol) y 3-[[4-cloro-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (2.75 g, 6.581 mmol) se combinaron bajo nitrógeno en una mezcla de THF anhidro (20 ml) y NMP (4 ml). Después de agitar a temperatura ambiente hasta que todos los sólidos se disolvieron, la mezcla se enfrió en un baño de agua helada hasta que la temperatura interna alcanzó los 3 °C. Se añadió NaOtBu (9 ml de 2 M, 18.00 mmol) (2 M en THF) a través de la jeringa a una velocidad que mantuvo la temperatura interna por debajo de 10 °C (durante 6 min). Se retiró el baño de hielo y la mezcla se agitó sin refrigeración externa durante 3.5 h. La mezcla de reacción se añadió mediante jeringa en una mezcla fría en hielo de EtOAc (50 ml) y HCl acuoso (60 ml de 1 M, 60.00 mmol) bajo agitación a una velocidad que mantuvo la

temperatura interna por debajo de 9 °C (más de 10 min). Tras calentarse a temperatura ambiente, se separaron las dos fases. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron rápidamente sobre sulfato sódico y se filtraron. Después de la evaporación a una resina, se añadió EtOAc (100 ml) y se evaporó el solvente. El residuo se trituró y se sonicó en EtOAc (200 ml) y el sólido se filtró y se enjuagó con un poco de EtOAc. El secado al vacío proporcionó como sólido beige ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.82 g, 60 %). ESI-MS m/z calc. 738.31995, se encontró 739.09$(M+1)^+$; tiempo de retención: 1.49 minutos. Método de LC A.

Etapa 5: (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilofuro[2,3-b]pirazin-2-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona



Bajo nitrógeno, en un matraz de 250 ml equipado con una sonda de temperatura, el ácido 3-[[4-[[(2*R*,3*S*,7*S*)-7-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-3-(ciclopropilmetil)azepan-2-il]metoxi]-6-(2,6-dimetilfenil)pirimidin-2-il]sulfamoil]benzoico (sal de clorhidrato) (2.72 g, 3.460 mmol) se disolvió en acetato de etilo (70 ml) y NMP anhidro (13 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (0.80 ml, 10.34 mmol), seguido de NMM (2.3 ml, 20.92 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a 50 °C (temperatura interna) durante 22 h. Después de enfriarse a temperatura ambiente, la reacción se trató con EtOAc (100 ml), agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con una mezcla 1:1 (v:v) de agua y salmuera (3 x 50 ml), se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó. El residuo se disolvió en DCM y se purificó por cromatografía ultrarrápida en gel de sílice (columna de 120 g) mediante el uso de un gradiente de acetato de etilo (15 a 100 % durante 25 min) en heptano. Tras la evaporación, el sólido resultante se disolvió en 20 ml de EtOAc. La precipitación se indujo al verter la solución en heptano bajo agitación (150 ml). El sólido se filtró y se lavó con

heptano. El secado al vacío proporcionó como sólido blanquecino (4*S*,8*S*,9*R*)-4-(6-*terc*-butilfuro[2,3-*b*]pirazin-2-il)-8-(ciclopropilmetil)-14-(2,6-dimetilfenil)-18,18-dioxo-11-oxa-18λ^6-tia-3,15,17,24-tetrazatetraciclo[17.3.1.112,16.03,9]tetracosa-1(22),12,14,16(24),19(23),20-hexaen-2-ona (957 mg, 38 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10.20 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 - 7.67 (m, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.82 (dd, *J* = 13.0, 4.5 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 12.3, 4.8 Hz, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.11 (m, 1H), 2.08 - 1.75 (m, 11H), 1.41 (s, 9H), 1.24 - 1.12 (m, 1H), 1.01 - 0.92 (m, 1H), 0.45 - 0.34 (m, 1H), 0.32 - 0.22 (m, 2H), -0.11 - -0.24 (m, 2H). ESI-MS m/z calc. 720.3094, se encontró 721.09$(M+1)^+$; tiempo de retención: 2.25 minutos. Método de LC A.

Caracterización de compuestos

A. Métodos de separación de los estereoisómeros de los correctores de CFTR

La tabla siguiente describe los métodos de separación utilizados para separar los estereoisómeros individuales de los correctores de CFTR.

Tabla 4. Métodos de separación de los estereoisómeros de los correctores de CFTR

Compuestos	Etapa de separación	Método de separación
Compuesto 1 (enantiómero 1) y Compuesto 2 (enantiómero 2)	Final	SFC quiral (ChiralPak OD (21.2 x 250 mm, columna de 5 µm; 40 °C, modo isocrático, 20 % MeOH + 20 mM NH_3, 70 ml/min, concentración 13.1 mg/ml (metanol), volumen de inyección 675 µl, presión 143 bar, longitud de onda 210 nm
Compuesto 3 (enantiómero 1) y Compuesto 4 (enantiómero 2), Compuesto 5 (enantiómero 3) y Compuesto 6 (enantiómero 4)	Final	Separación de 2 diastereómeros por cromatografía rápida sobre gel de sílice (gradiente de 1-15 % de MeOH en DCM, luego cada diastereómero racémico resuelto en enantiómeros por SFC quiral utilizando una columna Phenomenex LUX-1 (21.2 x 250 mm, 5µM) a 40 °C. La fase móvil fue 26 % MeOH (20mM NH_3), 74 % CO2 a un flujo de 70 ml/min. La concentración de la muestra fue de 10 mg/ml en metanol, el volumen de inyección fue de 500 µl, la presión de salida de 148 bar y la longitud de onda de detección de 210 nm
Compuesto 72 (diastereómero 1) y Compuesto 73 (diastereómero 2)	Final	SFC quiral, columna Regis (*R*,*R*)-Whelk-O (21.2 x 250 mm, 5 µm) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH al 30 % (NH_3 20 mM) a

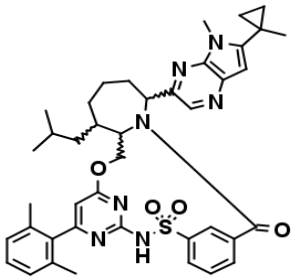
Compuestos	Etapa de separación	Método de separación
		un flujo de 68 ml/min en modo isocrático. La concentración de la muestra fue de 8.9 mg/ml en MeOH. El volumen de inyección fue de 750 µl con una presión de salida de 152 bar y la longitud de onda de detección fue de 210 nm.
Compuesto 25 (diastereómero 1) y Compuesto 26 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 10-70 % en HCl acuoso 5 mM durante 15 min
Compuesto 28 (diastereómero 1) y Compuesto 29 (diastereómero 2)	Penúltimo	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 10-50 % en HCl acuoso 5 mM durante 15 min
Compuesto 37 (diastereómero 1) y Compuesto 38 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 min
Compuesto 39 (diastereómero 1) y Compuesto 40 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 25 min
Compuesto 44 (diastereómero 1) y Compuesto 45 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 min
Compuesto 47 (diastereómero 1) y Compuesto 48 (diastereómero 2)	Formación de alcohol amino	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 25 min
Compuesto 51 (diastereómero 1) y Compuesto 52 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 min
Compuesto 56 (diastereómero 1) y Compuesto 57 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 minutos seguido de HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-70 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 minutos
Compuesto 60 (diastereómero 1) y Compuesto 61 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 30-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 min
Compuesto 62 (diastereómero 1) y Compuesto 63 (diastereómero 2)	Final	SFC quiral: ChiralCel OD (21.2 x 250 mm, 5 µm), 40 °C, 17.4 mg/ml en metanol, 500 µl de volumen de inyección; 26 % MeOH + 20mM NH_3; Caudal 70 ml/min.
Compuesto 66 (diastereómero 1) y Compuesto 65 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 30 min

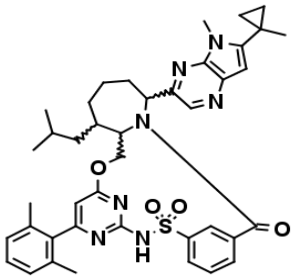
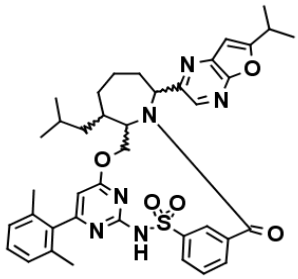
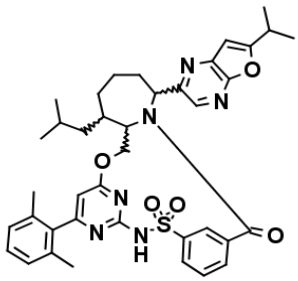
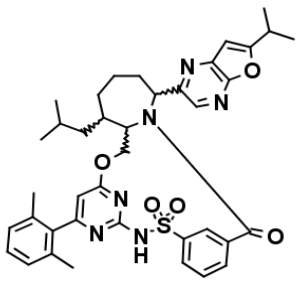
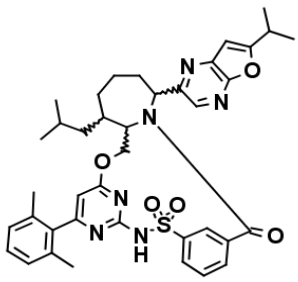
Compuestos	Etapa de separación	Método de separación
Compuesto 80 (enantiómero 3, (4*R*,8*S*,9*R*) o (4*S*,8*R*,9*S*)) y Compuesto 81 (enantiómero 4, (4*S*,8*R*,9*S*) o (4*R*,8*S*,9*R*))	Formación de aminoalcoholes y final	Separación de los diastereómeros por cromatografía de fase inversa: ver ejemplo 57 preparación del compuesto 78 y compuesto 79, etapa 4. Los enantiómeros 3 y 4 se separaron en la etapa final mediante SFC quiral utilizando una columna Phenomenex LUX-1 (21.2 x 250 mm, 5 μm) a 40 °C. La fase móvil fue MeOH isocrático al 26 % (NH_3 20 mM), CO_2 al 70 % a un flujo de 70 ml/min con una presión de salida de 190 bar, longitud de onda de detección de 210 nm.
Compuesto 84 (diastereómero 1) y Compuesto 85 (diastereómero 2)	Final	SFC quiral, columna ChiralPak AS (20 x 250 mm, 5 μM), 40 °C, modo isocrático, MeOH al 30 % + NH_3 20 mM, volumen de inyección 400 μl, longitud de onda 210 nm.
Compuesto 94 (diastereómero 1) y Compuesto 95 (diastereómero 2)	Final	HPLC preparativa, gradiente de acetonitrilo al 1-99 % en HCl acuoso 5 mM durante 25 min

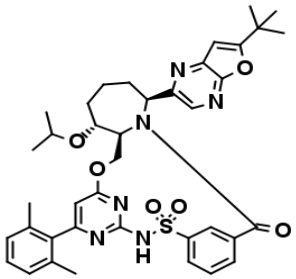
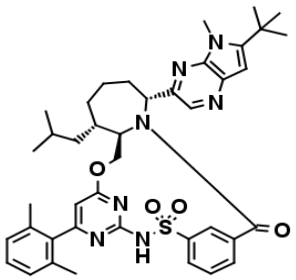
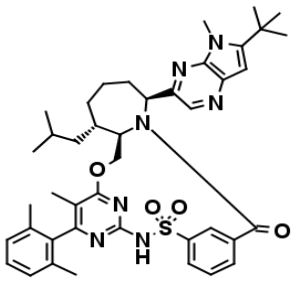
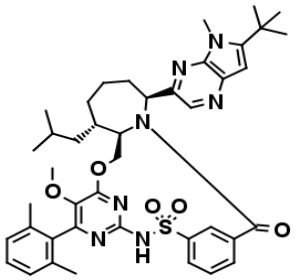
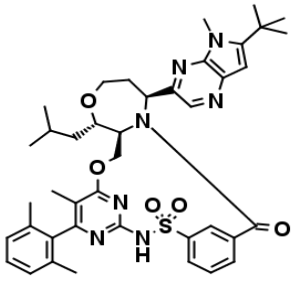
B. Datos de LCMS

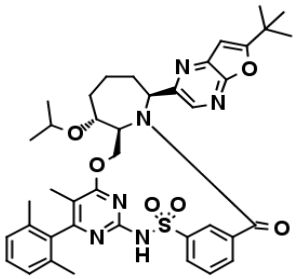
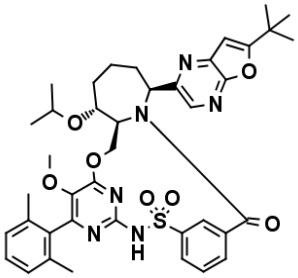
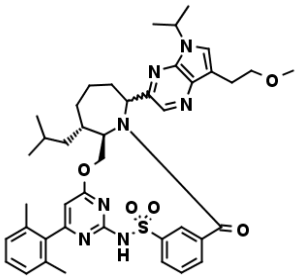
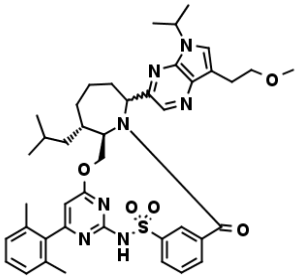
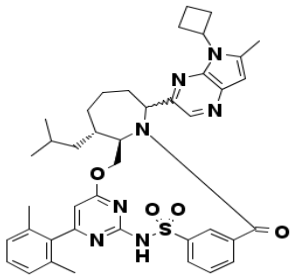
Los compuestos de la tabla o tablas más abajo se prepararon mediante procedimientos análogos a los descritos en la memoria descriptiva, y los datos analíticos fueron consistentes con la estructura informada.

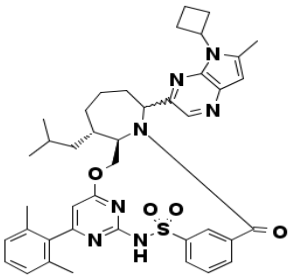
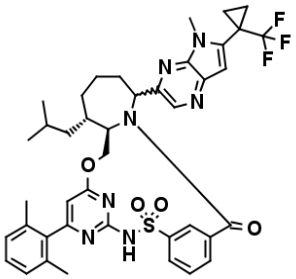
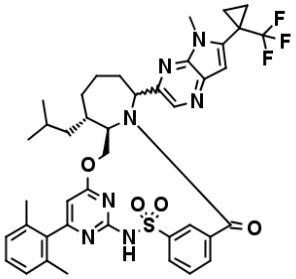
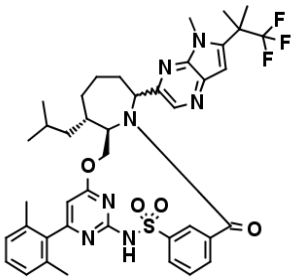
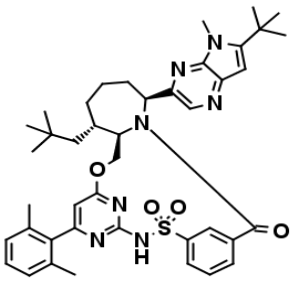
Tabla 5.

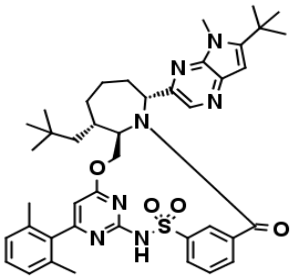
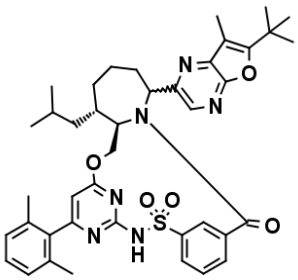
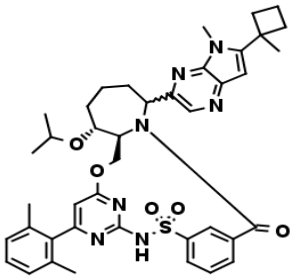
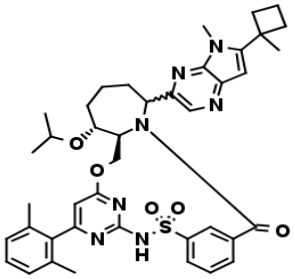
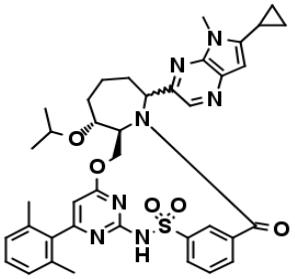
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 1	 enantiómero 1	1.93	733.341	734.1	A

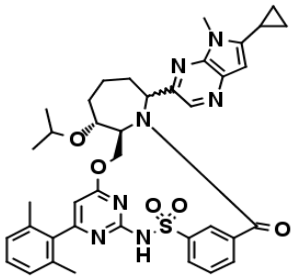
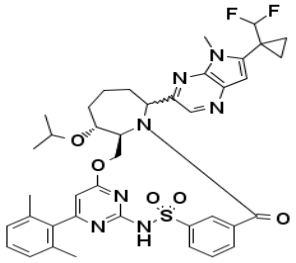
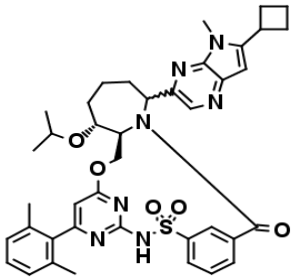
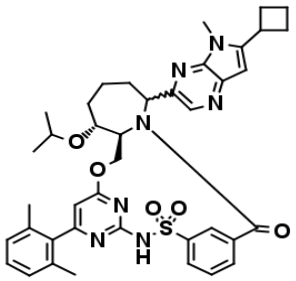
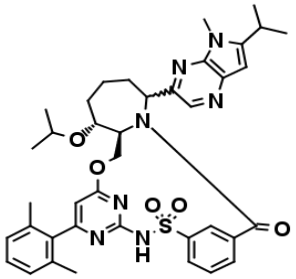
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 2	 enantiómero 2	1.93	733.341	734.2	A
Compuesto 3	 enantiómero 1	2.35	708.309	709.7	A
Compuesto 4	 Enantiómero 2	2.35	708.309	709.7	A
Compuesto 5	 Enantiómero 3	2.14	708.309	709.1	A
Compuesto 6	 enantiómero 4	2.12	708.309	709.1	A

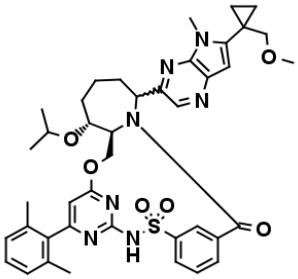
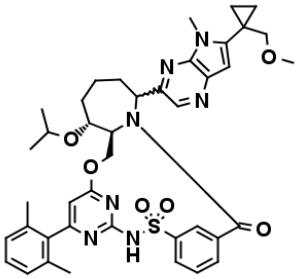
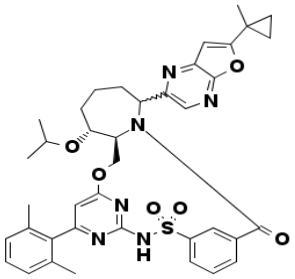
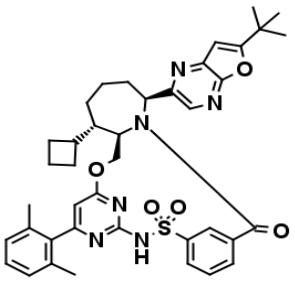
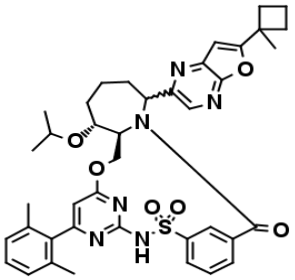
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 7		2.32	724.304	725.4	A
Compuesto 12		1.99	735.357	736.2	A
Compuesto 13		2.13	749.372	750.2	A
Compuesto 14		2.08	765.367	766.8	A
Compuesto 15		1.92	751.352	752.6	A

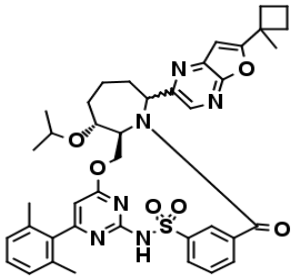
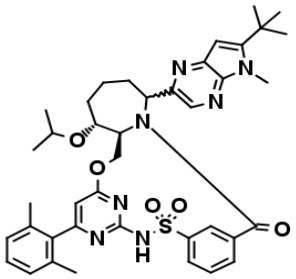
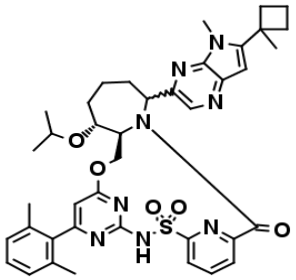
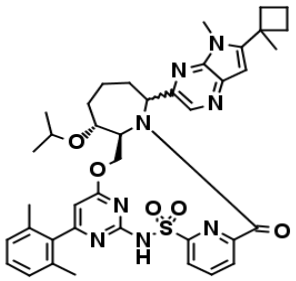
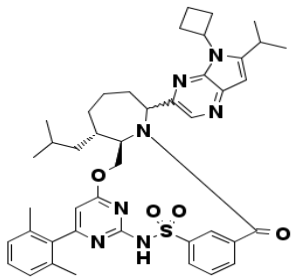
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 19		2.16	738.32	739.51	A
Compuesto 22		2.44	754.315	755.2	A
Compuesto 23 diastereómero 1		2.11	765.367	766.2	A
Compuesto 24 diastereómero 2		2.04	765.367	766.8	A
Compuesto 25 diastereómero 1		2.615	733.341	734.233	N

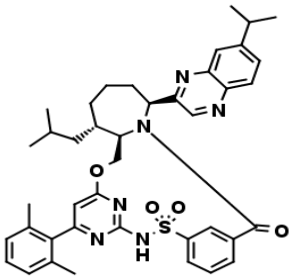
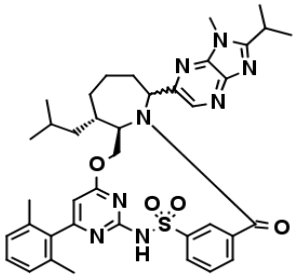
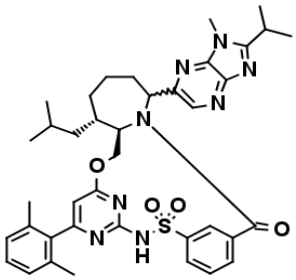
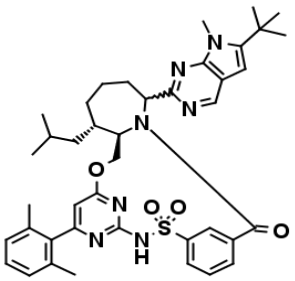
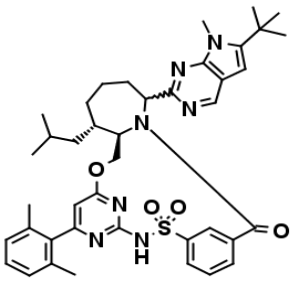
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 26	 diastereómero 2	2.7	733.341	734.508	N
Compuesto 28	 diastereómero 1	2.25	787.313	788.3	A
Compuesto 29	 diastereómero 2	2.32	787.313	788.2	A
Compuesto 30		2.34	789.328	790.5	A
Compuesto 32		2.15	749.372	750.8	A

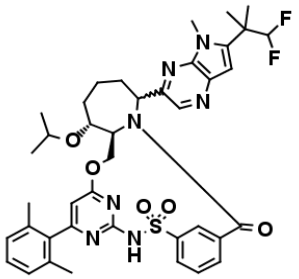
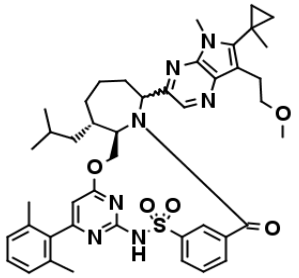
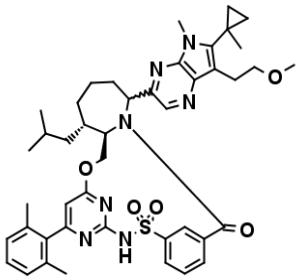
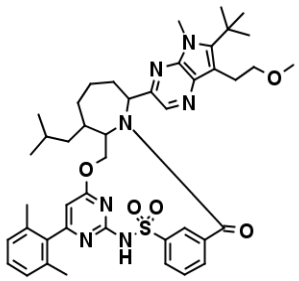
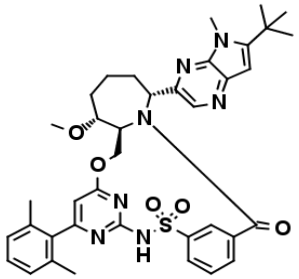
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 33		2.08	749.372	750.8	A
Compuesto 34		2.332	736.341	737.589	A
Compuesto 37	 diastereómero 1	1.86	749.336	750.8	A
Compuesto 38	 diastereómero 2	1.96	749.336	750.5	A
Compuesto 39	 diastereómero 1	1.71	721.305	722	A

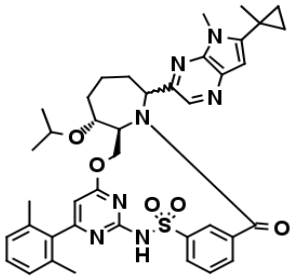
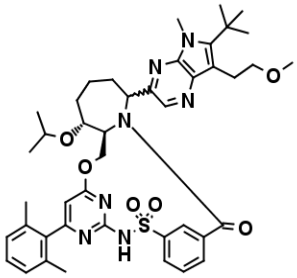
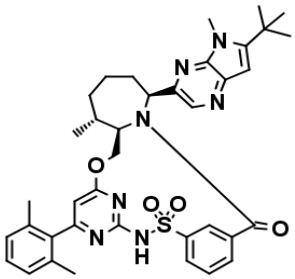
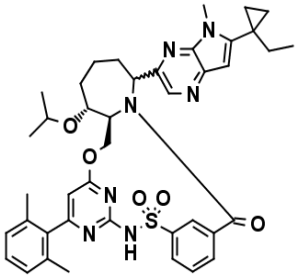
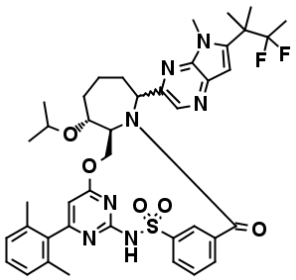
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 40	 diastereómero 2	1.74	721.305	722	A
Compuesto 42		2	771.301	772.5	A
Compuesto 44	 diastereómero 1	1.8	735.32	736.2	A
Compuesto 45	 diastereómero 2	1.88	735.32	736.5	A
Compuesto 46		2.436	723.32	724.549	N

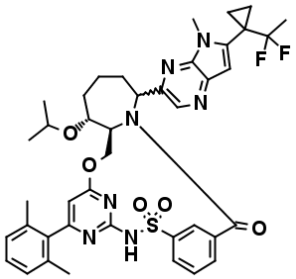
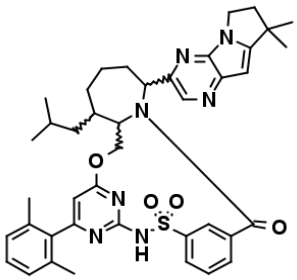
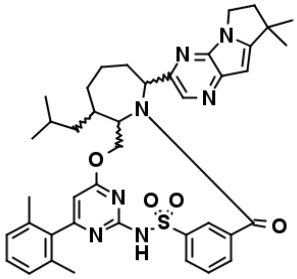
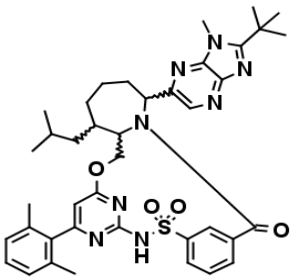
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 47	 diastereómero 1	1.81	765.331	766.2	A
Compuesto 48	 diastereómero 2	1.8	765.331	766.2	A
Compuesto 49		2.053	722.289	723.504	A
Compuesto 50		2.4	720.309	721.5	A
Compuesto 51	 diastereómero 1	2.18	736.304	737.1	A

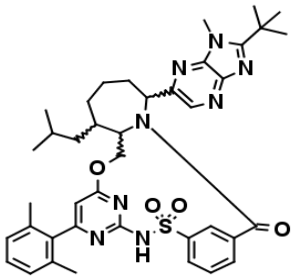
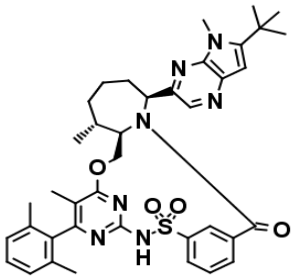
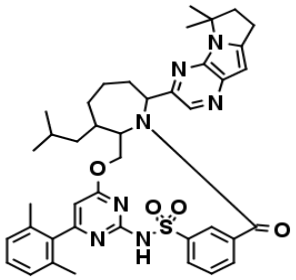
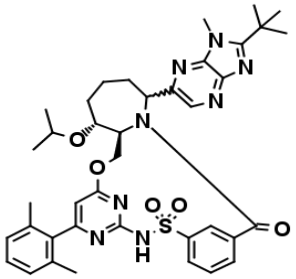
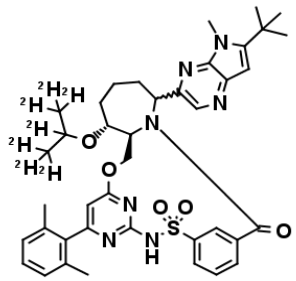
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 52	 diastereómero 2	2.27	736.304	737.1	A
Compuesto 54		2.2	737.336	738.2	A
Compuesto 56	 diastereómero 1	1.83	750.331	751.6	A
Compuesto 57	 diastereómero 2	1.9	750.331	751.6	A
Compuesto 58		2.1	761.372	762.2	A

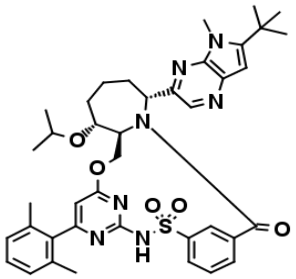
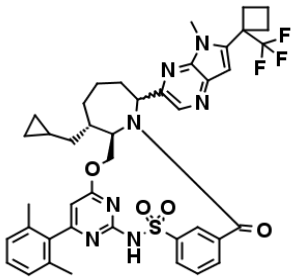
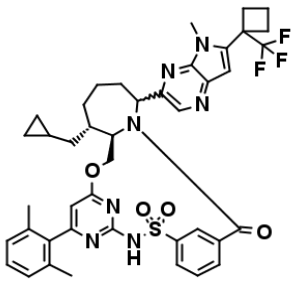
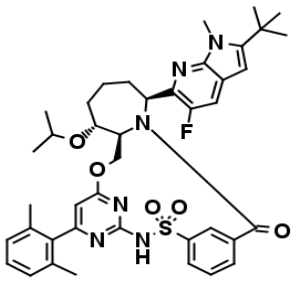
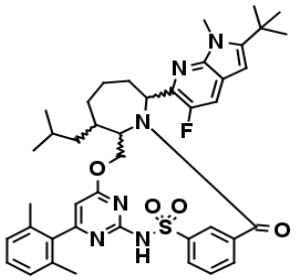
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 59		2.5	718.33	719.4	A
Compuesto 60	 diastereómero 1	2	722.336	723.4	A
Compuesto 61	 diastereómero 2	2.05	722.336	723.4	A
Compuesto 62	 diastereómero 1	1.86	735.357	736.63	A
Compuesto 63	 diastereómero 2	1.85	735.357	736.577	A

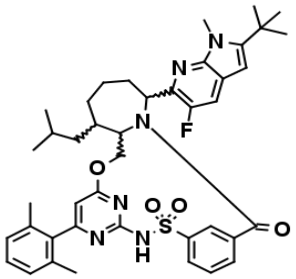
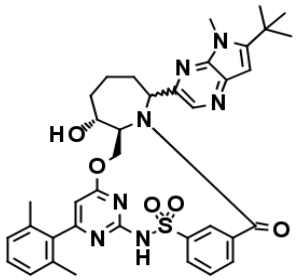
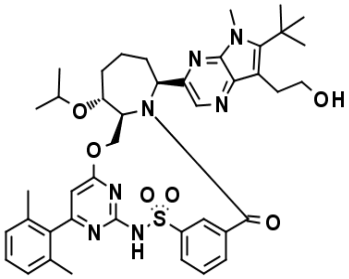
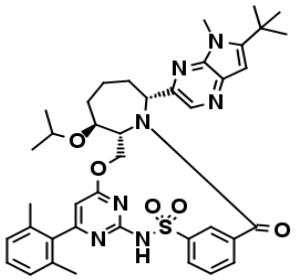
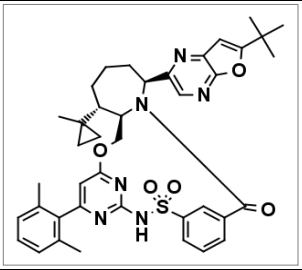
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 64		1.84	773.317	774.2	A
Compuesto 65	 diastereómero 2	2.14	791.383	792.5	A
Compuesto 66	 diastereómero 1	2.05	791.383	792.5	A
Compuesto 67		2.195	793.399	794.695	A
Compuesto 69		1.65	709.305	710.4	A

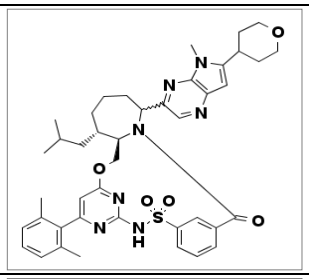
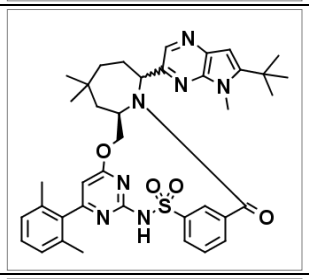
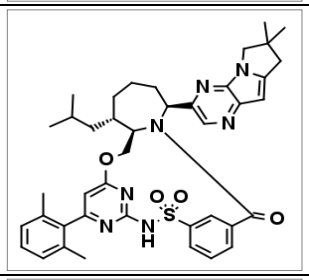
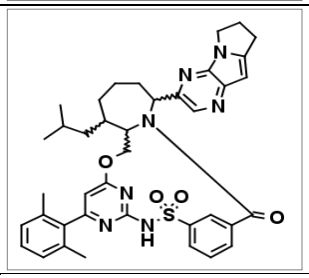
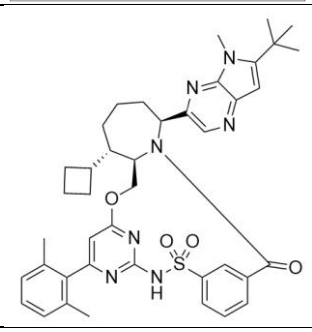
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 70		1.767	735.32	736.544	A
Compuesto 71		1.915	795.378	796.683	A
Compuesto 72		1.83	693.31	694.3	A
Compuesto 73		2.603	749.336	750.354	N
Compuesto 75		2.05	787.333	788.3	A

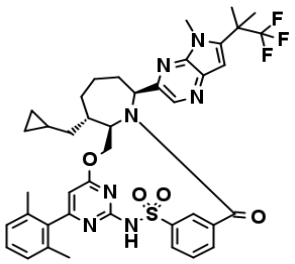
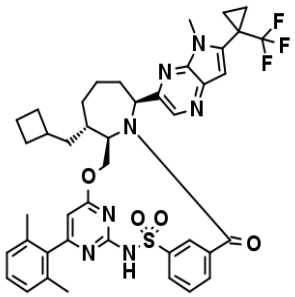
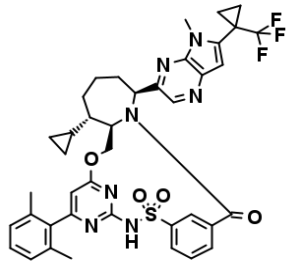
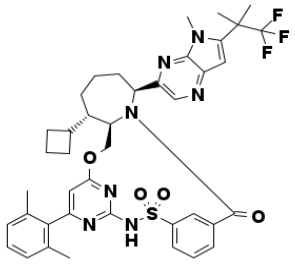
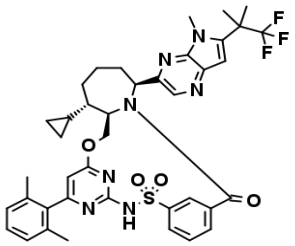
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 76		2.05	785.317	786.3	A
Compuesto 80	 enantiómero 3 (4*R*,8*S*,9*R*) o (4*S*,8*R*,9*S*)	2.545	733.341	734.673	N
Compuesto 81	 enantiómero 4 (4*S*,8*R*,9*S*) o (4*R*,8*S*,9*R*)	2.545	733.341	734.398	N
Compuesto 84	 diastereómero 1	2	736.352	737.8	A

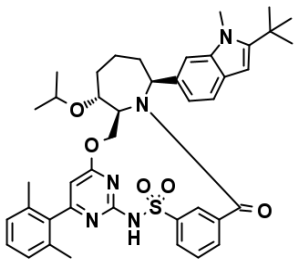
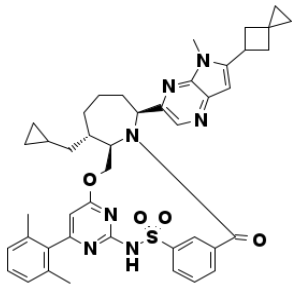
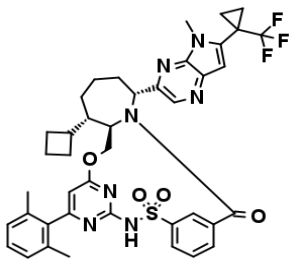
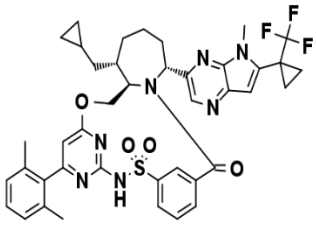
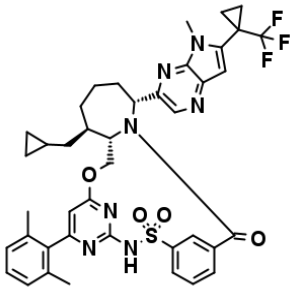
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 85	 diastereómero 2	2	736.352	737.8	A
Compuesto 86		1.94	707.325	708.3	A
Compuesto 87		1.94	733.341	734.9	A
Compuesto 90		1.85	738.331	739.9	A
Compuesto 91		1.71	744.38	745.6	A

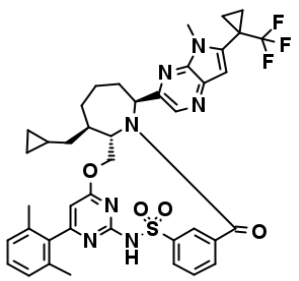
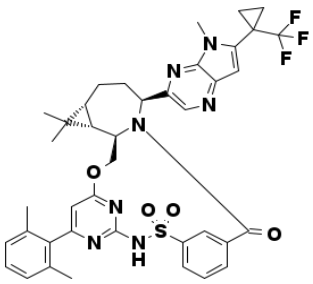
Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 92		1.84	737.336	738.6	A
Compuesto 94	 diastereómero 1	2.21	799.313	800.5	A
Compuesto 95	 diastereómero 2	2.28	799.313	800.4	A
Compuesto 96		2.43	754.331	755.2	A
Compuesto 97	 enantiómero 1 (4*S*,8*S*,9*R*) o (4*R*,8*R*,9*S*)	2.25	752.352	753.2	C

Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 98	 enantiómero 2 (4*R*,8*R*,9*S*) o (4*S*,8*S*,9*R*)	2.24	752.352	753.2	C
Compuesto 99		1.54	695.289	696.3	A
Compuesto 100		1.732	781.362	782.377	A
Compuesto 101		1.92	737.336	738.8	A
Compuesto 102		3.118	720.309	721.30	N

Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 103		1.95	763.352	764.4	A
Compuesto 104		1.928	707.325	708.483	A
Compuesto 105		1.862	733.341	734.618	A
Compuesto 106		1.85	705.31	706.4	A
Compuesto 107		1.99	733.341	734.9	A

Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 111		2.17	787.313	788.2	A
Compuesto 114		2.28	799.313	800.4	A
Compuesto 116		2.09	771.281	772.1	A
Compuesto 117		2.17	787.313	788.2	A
Compuesto 118		2.11	773.297	774.3	A

Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 119		2.33	735.345	736.8	A
Compuesto 120		2.04	757.341	758.4	A
Compuesto 124		3.26	785.297	786.8	N
Compuesto 125		3.158	785.297	786.668	N
Compuesto 129		2.22	785.297	786.7	A

Compuesto	Estructura	LCMS Rt (mín.)	Calc. Masa	M+1	Método LCMS
Compuesto 130		2.16	785.297	786.7	A
Compuesto 138		2.15	771.281	772.57	A

C. Datos de RMN

Tabla 6.

Compuesto	RMN
Compuesto 1	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.97 – 5.85 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.47 – 4.37 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.98 (s, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 2H), 1.73 – 1.64 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 – 1.15 (m, 3H), 0.92 – 0.85 (m, 2H), 0.66 (t, *J* = 6.3 Hz, 6H).
Compuesto 2	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.81 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.97 – 5.86 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 – 4.38 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.23 – 2.09 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.02 – 1.95 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.65 (m, 1H), 1.44 (s, 3H), 1.26 (s, 3H), 1.24 – 1.16 (m, 3H), 0.92 – 0.86 (m, 2H), 0.66 (t, *J* = 6.6 Hz, 6H).
Compuesto 3	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.7 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), 6.67 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.84 (dd, *J* = 11.8, 6.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.14 (p, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 1.99 – 1.93 (m, 1H), 1.92 – 1.83 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.39 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.91 – 0.75 (m, 2H), 0.66 (dd, *J* = 6.3, 2.8 Hz, 6H).

Compuesto	RMN
Compuesto 4	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.67 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.84 (dd, *J* = 11.7, 6.0 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 11.9, 5.3 Hz, 1H), 4.97 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.39 – 4.32 (m, 1H), 3.14 (p, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.28 – 2.19 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.00 – 1.95 (m, 1H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.81 – 1.73 (m, 1H), 1.38 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H), 1.23 – 1.17 (m, 2H), 0.91 – 0.76 (m, 2H), 0.66 (dd, *J* = 6.4, 3.4 Hz, 6H).
Compuesto 12	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.74 (dt, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.90 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.66 – 4.52 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.88 – 3.79 (m, 1H), 3.00 – 2.88 (m, 1H), 2.51 – 2.42 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.01 (s, 3H), 1.99 – 1.94 (m, 1H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.28 – 1.20 (m, 1H), 0.93 – 0.79 (m, 2H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
Compuesto 13	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.59 (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), 6.52 (s, 1H), 5.99 – 5.87 (m, 2H), 4.96 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.52 – 4.44 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 2.41 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.12 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 (s, 3H), 1.96 – 1.92 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.50 (s, 9H), 1.24 – 1.14 (m, 2H), 0.90 – 0.79 (m, 1H), 0.64 (dd, *J* = 9.8, 6.1 Hz, 6H).
Compuesto 15	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 5.79 (dd, *J* = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 5.02 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.30 – 4.23 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 4.13 – 3.89 (m, 4H), 2.83 – 2.69 (m, 1H), 2.35 – 2.25 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.77 (s, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.03 – 0.87 (m, 1H), 0.79 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.76 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.68 – 0.57 (m, 1H).
Compuesto 19	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.00 (dt, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.98 – 5.87 (m, 1H), 5.68 (dd, *J* = 11.9, 5.7 Hz, 1H), 5.01 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.75 (dt, *J* = 12.0, 5.3 Hz, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 3.29 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.31 – 2.20 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.90 – 1.80 (m, 5H), 1.76 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.58 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 22	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.99 (dt, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.88 (dt, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.95 (dd, *J* = 11.5, 6.5 Hz, 1H), 5.69 (dd, *J* = 12.0, 5.7 Hz, 1H), 5.06 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.81 – 4.73 (m, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.33 (hept, *J* = 5.8 Hz, 1H), 2.33 – 2.20 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.07 – 1.80 (m, 8H), 1.44 (s, 9H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 23	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.78 (dt, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.28 (s, 1H), 5.91 – 5.79

Compuesto	RMN
	(m, 2H), 5.21 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 4.92 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.49 – 4.40 (m, 1H), 3.81 – 3.66 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.36 – 2.27 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 1.98 – 1.89 (m, 2H), 1.86 – 1.79 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 1.50 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.92 – 0.78 (m, 4H), 0.69 – 0.59 (m, 6H).
Compuesto 25	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.80 (dd, *J* = 11.2, 4.1 Hz, 1H), 5.00 (p, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 4.59 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 3.30 (p, *J* = 9.9 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.62 (s, 4H), 2.38 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.19 (s, 1H), 2.12 – 1.90 (m, 7H), 1.83 (dd, *J* = 14.6, 6.9 Hz, 1H), 1.44 – 1.31 (m, 2H), 0.93 – 0.70 (m, 6H), 0.62 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H), -0.00 (s, 4H).
Compuesto 26	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.48 (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), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.79 (dd, *J* = 11.4, 5.4 Hz, 1H), 5.70 (dd, *J* = 13.1, 3.7 Hz, 1H), 5.11 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.99 (p, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.47 (dt, *J* = 11.3, 4.9 Hz, 1H), 3.37 (dp, *J* = 20.5, 10.3 Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.40 – 2.23 (m, 1H), 2.18 – 2.02 (m, 7H), 2.01 – 1.86 (m, 1H), 1.84 – 1.64 (m, 2H), 1.28 – 1.15 (m, 3H), 0.85 – 0.77 (m, 1H), 0.66 (d, *J* = 6.1 Hz, 5H), 0.00 (s, 6H).
Compuesto 28	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.91 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 11.5, 3.9 Hz, 1H), 4.69 – 4.55 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.05 – 2.94 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 1H), 2.23 – 2.15 (m, 1H), 2.11 (s, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 14.4, 7.5 Hz, 1H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.60 – 1.56 (m, 2H), 1.50 – 1.46 (m, 1H), 1.30 – 1.23 (m, 2H), 1.22 – 1.18 (m, 1H), 0.91 – 0.82 (m, 2H), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
Compuesto 29	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.90 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.76 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.00 – 5.89 (m, 2H), 4.92 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 2.42 – 2.33 (m, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.95 – 1.79 (m, 3H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.62 – 1.59 (m, 2H), 1.29 – 1.19 (m, 4H), 0.89 – 0.83 (m, 1H), 0.69 (t, *J* = 6.0 Hz, 6H).
Compuesto 30	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 5.99 – 5.89 (m, 2H), 4.94 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.20 (s, 3H), 2.40 – 2.32 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 1H), 1.98 – 1.82 (m, 3H), 1.78 (d, *J* = 4.3 Hz, 6H), 1.74 – 1.68 (m, 1H), 1.30 – 1.20 (m, 2H), 0.90 – 0.83 (m, 1H), 0.69 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H).
Compuesto 32	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.90 (td, *J* = 11.7, 5.3 Hz, 2H), 4.89 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.63 – 4.49 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 2.47 – 2.36

Compuesto	RMN
	(m, 1H), 2.17 – 2.08 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.80 – 1.74 (m, 1H), 1.62 – 1.59 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 1.15 – 1.06 (m, 1H), 1.05 – 0.97 (m, 1H), 0.42 (s, 9H).
Compuesto 34	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 – 8.68 (m, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.91 – 5.78 (m, 2H), 4.99 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.45 – 4.36 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.27 – 2.17 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 5H), 2.02 – 1.86 (m, 3H), 1.47 (s, 9H), 1.25 (s, 2H), 1.24 – 1.16 (m, 2H), 0.88 – 0.76 (m, 2H), 0.65 (t, *J* = 6.5 Hz, 6H).
Compuesto 37	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.88 - 7.81 (m, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.89 (d, *J* = 10.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 1H), 4.55 - 4.42 (m, 1H), 4.16 - 4.11 (m, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.81 - 3.77 (m, 1H), 3.55 - 3.46 (m, 1H), 2.63 - 2.52 (m, 3H), 2.45 - 2.40 (m, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 5H), 2.11 (s, 6H), 2.01 - 1.93 (m, 3H), 1.88 - 1.80 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.91 (d, J = 5.9 Hz, 3H)
Compuesto 38	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 12.4, 7.7 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.39 (s, 1H), 6.29 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 5.87 – 5.77 (m, 1H), 4.81 – 4.69 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 2H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.30 – 2.20 (m, 3H), 2.21 – 2.08 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 3H), 1.96 – 1.83 (m, 2H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 39	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.49 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.28 – 7.14 (m, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.82 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 4.62 – 4.51 (m, 1H), 4.44 – 4.34 (m, 1H), 4.05 – 3.98 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.74 – 3.67 (m, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.37 – 2.27 (m, 1H), 2.21 – 2.14 (m, 1H), 2.04 – 1.92 (m, 8H), 1.86 – 1.81 (m, 1H), 1.78 – 1.74 (m, 1H), 1.20 – 1.15 (m, 3H), 0.93 – 0.86 (m, 4H), 0.82 – 0.79 (m, 3H)
Compuesto 40	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.72 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 6.05 – 5.95 (m, 1H), 5.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 4.81 – 4.71 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.45 – 3.32 (m, 1H), 2.45 – 2.34 (m, 1H), 2.12 – 1.99 (m, 9H), 1.81 (t, *J* = 13.2 Hz, 3H), 1.41 – 1.34 (m, 2H), 1.12 – 0.99 (m, 5H), 0.69 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 42	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.81 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.00 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 5.89 – 5.52 (m, 2H), 4.74 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.48 – 2.29 (m, 1H), 2.18 – 1.95 (m, 9H), 1.93 – 1.84 (m, 1H), 1.84 – 1.68 (m, 1H), 1.46 – 1.34 (m, 2H), 1.23 – 1.11 (m, 2H), 1.00 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).

Compuesto	RMN
Compuesto 44	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.71 – 4.59 (m, 1H), 4.55 – 4.43 (m, 1H), 4.16 – 4.09 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.54 – 3.48 (m, 1H), 3.06 – 2.96 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 2H), 2.42 – 2.15 (m, 6H), 2.11 (s, 6H), 2.07 – 2.03 (m, 1H), 1.88 – 1.78 (m, 2H), 0.98 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H), 0.91 (d, *J* = 5.8 Hz, 3H).
Compuesto 45	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 19.4, 7.8 Hz, 2H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 6.03 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 5.85 – 5.75 (m, 1H), 4.80 – 4.68 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.76 (p, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 1H), 3.35 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.56 – 2.47 (m, 2H), 2.46 – 2.39 (m, 1H), 2.36 – 2.28 (m, 2H), 2.24 – 2.12 (m, 2H), 2.11 – 2.03 (m, 7H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 46	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.01 (d, *J* = 11.2 Hz, 1H), 5.77 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.59 (s, 1H), 3.35 (p, *J* = 6.0 Hz, 1H), 3.20 (q, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.42 – 2.37 (m, 1H), 2.06 – 1.90 (m, 7H), 1.78 (t, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.40 (dd, *J* = 6.8, 3.9 Hz, 6H), 1.26 (s, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90 – 0.82 (m, 1H), 0.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 47	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.73 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (t, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.04 – 5.94 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.56 – 3.46 (m, 2H), 3.34 (hept, *J* = 5.9 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.06 (s, 6H), 1.28 – 1.24 (m, 3H), 1.08 – 1.04 (m, 2H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 4H), 0.92 – 0.79 (m, 4H), 0.65 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 49	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 – 8.56 (m, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.01 – 7.94 (m, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.94 (dd, *J* = 12.1, 5.9 Hz, 1H), 5.67 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.75 – 4.64 (m, 1H), 3.63 – 3.55 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.31 – 2.18 (m, 2H), 2.04 (s, 6H), 2.03 (s, 3H), 2.01 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.84 (m, 1H), 1.83 – 1.74 (m, 1H), 1.43 – 1.38 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.96 – 0.92 (m, 2H), 0.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 50	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.01 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.70 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.94 (dd, *J* = 11.8, 5.1 Hz, 1H), 5.85 – 5.76 (m, 1H), 4.96 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 2.40 (q, *J* = 8.6 Hz, 1H), 2.26 – 2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.99 – 1.87 (m, 2H), 1.83 – 1.74 (m, 4H), 1.64 – 1.54 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 0.95 – 0.87 (m, 1H).

Compuesto	RMN
Compuesto 51	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.78 (dd, *J* = 12.1, 4.2 Hz, 1H), 4.74 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.03 – 3.94 (m, 1H), 3.76 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.59 – 3.51 (m, 1H), 3.13 – 3.01 (m, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 2H), 2.38 – 2.32 (m, 1H), 2.23 – 2.18 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 2.05 – 1.95 (m, 4H), 1.94 – 1.86 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 3H), 1.26 (s, 1H), 0.95 (d, *J* = 6.1 Hz, 6H).
Compuesto 52	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.58 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.68 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 12.0, 5.9 Hz, 1H), 5.66 (dd, *J* = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 12.2 Hz, 1H), 4.72 – 4.62 (m, 1H), 3.59 – 3.55 (m, 1H), 3.39 – 3.29 (m, 1H), 2.63 – 2.55 (m, 2H), 2.26 – 2.18 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 4H), 2.03 (s, 6H), 2.01 – 1.90 (m, 3H), 1.89 – 1.84 (m, 1H), 1.82 – 1.71 (m, 2H), 1.26 (s, 1H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 54	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.50 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.57 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.18 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.50 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.78 (dd, *J* = 12.8, 5.1 Hz, 1H), 5.72 (dd, *J* = 11.7, 5.3 Hz, 1H), 4.85 – 4.81 (m, 1H), 4.53 (dt, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.62 – 3.57 (m, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.27 – 2.11 (m, 2H), 1.96 (s, 6H), 1.91 – 1.71 (m, 4H), 1.44 (s, 9H), 0.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.61 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 56	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 7.88 – 7.79 (m, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 – 7.52 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.53 (s, 2H), 6.20 (s, 1H), 4.67 – 4.50 (m, 1H), 4.51 – 4.29 (m, 1H), 4.00 – 3.93 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.79 – 3.73 (m, 1H), 3.67 – 3.60 (m, 1H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.59 – 2.48 (m, 2H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.23 – 2.13 (m, 5H), 2.12 – 2.00 (m, 6H), 1.95 – 1.86 (m, 3H), 1.78 – 1.68 (m, 3H), 0.98 – 0.94 (m, 6H).
Compuesto 57	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.49 (s, 1H), 8.03 – 7.94 (m, 2H), 7.92 – 7.87 (m, 1H), 7.25 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.19 (dd, *J* = 10.9, 6.1 Hz, 1H), 5.93 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 5.03 – 4.90 (m, 1H), 4.79 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.63 – 3.52 (m, 1H), 3.40 – 3.30 (m, 1H), 2.65 – 2.53 (m, 2H), 2.43 – 2.35 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 5H), 2.07 (s, 6H), 2.03 – 1.96 (m, 3H), 1.92 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.79 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 0.99 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.60 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 59	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.04 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 2H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.61 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.06 - 5.93 (m, 2H), 4.89 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.48 - 4.40 (m, 1H), 3.20 (hept, *J* = 6.9 Hz, 1H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.11 (m, 2H), 2.07 (s, 6H), 2.05 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.87 - 1.81 (m, 1H), 1.43 - 1.38 (m, 6H), 0.94 - 0.84 (m, 2H), 0.75 - 0.67 (m, 6H).

Compuesto	RMN
Compuesto 60	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.24 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.84 (d, *J* = 33.3 Hz, 4H), 3.28 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.03 (s, 6H), 1.97 – 1.89 (m, 2H), 1.85 – 1.76 (m, 3H), 1.46 (d, *J* = 20.3 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H), 0.80 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 0.70 (d, *J* = 6.1 Hz, 2H), 0.56 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H).
Compuesto 61	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 6.00 – 5.90 (m, 2H), 4.87 (t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.44 – 4.36 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.51 (s, 1H), 3.46 – 3.38 (m, 1H), 2.44 – 2.35 (m, 1H), 2.10 (s, 6H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 2H), 1.76 – 1.69 (m, 1H), 1.63 – 1.51 (m, 6H), 1.29 – 1.21 (m, 2H), 0.92 – 0.82 (m, 1H), 0.79 – 0.63 (m, 6H).
Compuesto 62	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.09 (t, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.83 – 7.75 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.98 (dd, *J* = 11.6, 5.2 Hz, 1H), 5.89 (dd, *J* = 13.1, 4.6 Hz, 1H), 4.70 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.40 (dt, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 2.80 (dt, *J* = 15.3, 5.2 Hz, 1H), 2.08 – 1.88 (m, 9H), 1.86 – 1.77 (m, 2H), 1.73 – 1.63 (m, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.30 – 1.18 (m, 2H), 0.83 (p, *J* = 8.3 Hz, 1H), 0.67 (dd, *J* = 6.3, 4.1 Hz, 6H).
Compuesto 63	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.06 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (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), 6.26 (d, *J* = 3.9 Hz, 2H), 5.96 (dd, *J* = 11.6, 3.9 Hz, 1H), 4.59 – 4.52 (m, 1H), 4.49 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.82 – 3.75 (m, 1H), 3.00 – 2.89 (m, 1H), 2.83 – 2.72 (m, 1H), 2.08 (s, 7H), 1.95 (s, 1H), 1.83 (dd, *J* = 14.4, 7.2 Hz, 1H), 1.44 (s, 10H), 1.38 – 1.27 (m, 2H), 0.91 – 0.81 (m, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H).
Compuesto 64	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.77 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.92 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 5.88 – 5.76 (m, 1H), 4.80 – 4.69 (m, 2H), 4.15 (s, 3H), 3.58 (s, 1H), 3.33 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.46 – 2.34 (m, 1H), 2.15 – 1.82 (m, 11H), 1.81 – 1.74 (m, 1H), 1.61 (d, *J* = 3.9 Hz, 6H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.65 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 65	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 – 7.23 (m, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.97 – 5.88 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.22 – 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 5H), 2.01 – 1.84 (m, 5H), 1.76 – 1.73 (m, 1H), 1.45 (s, 3H), 1.29 – 1.21 (m, 3H), 1.07 (s, 2H), 1.00 (s, 2H), 0.72 – 0.65 (m, 6H).

Compuesto	RMN
Compuesto 66	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.43 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 6.93 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 5.73 – 5.66 (m, 1H), 4.48 – 4.37 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.72 – 3.60 (m, 3H), 3.18 – 3.09 (m, 5H), 2.80 – 2.71 (m, 1H), 2.33 – 2.24 (m, 1H), 1.98 (s, 1H), 1.91 (s, 6H), 1.83 – 1.78 (m, 1H), 1.73 – 1.67 (m, 1H), 1.37 – 1.29 (m, 2H), 1.25 (s, 3H), 1.14 – 1.03 (m, 2H), 0.89 (s, 2H), 0.83 (s, 2H), 0.71 – 0.66 (m, 1H), 0.59 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 0.45 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
Compuesto 67	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.29 (s, 1H), 5.91 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.57 (dd, *J* = 12.0, 2.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 2H), 3.46 – 3.38 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06 – 2.94 (m, 1H), 2.56 – 2.45 (m, 1H), 2.23 – 2.04 (m, 7H), 2.04 – 1.97 (m, 1H), 1.87 (dd, *J* = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 1.70 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.53 – 1.44 (m, 1H), 1.32 – 1.25 (m, 1H), 0.95 – 0.81 (m, 2H), 0.78 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H).
Compuesto 69	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.13 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.88 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.75 – 4.66 (m, 1H), 4.42 – 4.34 (m, 1H), 4.17 (s, 4H), 3.54 – 3.47 (m, 1H), 3.17 (s, 3H), 2.96 (s, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 2.04 – 1.98 (m, 1H), 1.70 – 1.66 (m, 2H), 1.56 (s, 9H).
Compuesto 70	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 – 8.78 (m, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.96 (t, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (td, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.04 (dd, *J* = 12.7, 4.9 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 4.82 – 4.70 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.60 (s, 1H), 3.35 (h, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.49 – 2.38 (m, 1H), 2.17 – 1.97 (m, 9H), 1.94 – 1.89 (m, 1H), 1.82 – 1.75 (m, 1H), 1.48 (s, 3H), 1.01 (d, *J* = 6.0 Hz, 5H), 0.91 – 0.84 (m, 2H), 0.66 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 71	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.80 – 8.70 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 12.9, 7.6 Hz, 2H), 7.57 (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), 5.99 (dd, *J* = 12.7, 4.8 Hz, 1H), 5.79 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.67 – 3.54 (m, 3H), 3.49 – 3.38 (m, 2H), 3.38 – 3.27 (m, 4H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.15 – 1.91 (m, 10H), 1.82 – 1.74 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 0.99 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 72	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.94 – 5.84 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.47 – 4.38 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.34 (s, 1H), 2.15 (s, 1H), 2.10 (s, 6H), 1.93 – 1.90 (m, 1H), 1.67 – 1.61 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.87 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).

Compuesto	RMN
Compuesto 73	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 – 8.72 (m, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 – 7.91 (m, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 1H), 7.81 – 7.74 (m, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 1H), 7.01 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.94 (dd, *J* = 12.6, 4.9 Hz, 1H), 5.82 – 5.70 (m, 1H), 4.72 – 4.59 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.50 (s, 1H), 3.25 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.39 – 2.31 (m, 1H), 2.11 – 1.61 (m, 9H), 1.54 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 0.91 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.88 – 0.78 (m, 6H), 0.78 – 0.71 (m, 2H), 0.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 75	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.98 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.31 (s, 1H), 6.02 (dd, *J* = 12.9, 4.8 Hz, 1H), 5.83 (dd, *J* = 10.1, 4.0 Hz, 1H), 4.87 – 4.73 (m, 2H), 4.20 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.36 (hept, *J* = 6.0 Hz, 1H), 2.44 – 2.34 (m, 1H), 2.21 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.03 – 1.96 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 1H), 1.84 – 1.76 (m, 1H), 1.70 (d, *J* = 5.7 Hz, 6H), 1.57 (t, *J* = 1.8 Hz, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.1 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 76	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.75 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.02 (dd, *J* = 12.7, 4.6 Hz, 1H), 5.83 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 4.84 – 4.71 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.36 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.19 – 2.11 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.04 – 1.97 (m, 2H), 1.95 – 1.89 (m, 1H), 1.86 – 1.76 (m, 1H), 1.69 (t, *J* = 18.2 Hz, 3H), 1.56 – 1.42 (m, 2H), 1.16 – 1.05 (m, 2H), 1.02 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.67 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 86	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.91 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 7.06 (m, 2H), 6.57 (s, 1H), 5.95 – 5.88 (m, 2H), 4.93 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.50 – 4.42 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.39 – 2.30 (m, 1H), 2.25 – 2.15 (m, 1H), 2.15 – 2.09 (m, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.98 – 1.88 (m, 6H), 1.74 (s, 3H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.51 (s, 9H), 0.86 (d, *J* = 7.0 Hz, 3H).
Compuesto 90	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.54 (dos s, 2H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.21 (s, 1H), 5.93 – 5.80 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 12.1 Hz, 1H), 4.58 (dt, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 4.15 (d, *J* = 1.2 Hz, 3H), 3.64 – 3.60 (m, 1H), 3.41 – 3.29 (m, 1H), 2.35 – 2.26 (m, 1H), 2.16 – 2.07 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.93 – 1.86 (m, 2H), 1.86 – 1.73 (m, 2H), 1.51 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.64 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 91	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.82 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.70 – 7.65 (m, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.7 Hz, 3H), 6.50 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.90 – 5.80 (m, 2H), 4.99 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.87 – 4.79 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.31 (d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.42 – 2.19 (m, 3H), 2.08 (s, 6H), 2.03 – 1.97 (m, 2H), 1.50 (s, 9H).

Compuesto	RMN
Compuesto 92	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.73 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 2H), 7.27 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.9, 4.0 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 11.6 Hz, 1H), 4.38 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 4.08 – 4.00 (m, 4H), 3.76 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.53 (hept, *J* = 6.1 Hz, 1H), 3.07 – 2.92 (m, 1H), 2.50 – 2.41 (m, 1H), 2.31 – 2.17 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.92 – 1.85 (m, 1H), 1.75 – 1.68 (m, 1H), 1.48 (s, 9H), 0.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.90 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 94	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 – 8.53 (m, 2H), 7.67 (br s, 1H), 7.49 – 7.34 (m, 2H), 7.32 – 7.26 (m, 1H), 7.14 – 7.05 (m, 2H), 6.62 (br s, 1H), 6.21 (s, 1H), 5.91 (br s, 1H), 4.57 (br s, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.88 (s, 3H), 2.96 – 2.73 (m, 4H), 2.42 – 2.16 (m, 3H), 2.07 (s, 7H), 1.84 (br s, 2H), 1.70 (br s, 2H), 1.35 – 1.08 (m, 1H), 0.93 – 0.84 (m, 2H), 0.23 (br s, 1H), 0.12 - -0.02 (m, 2H), -0.28 (br s, 1H), -0.44 - -0.55 (m, 1H), -0.97 (br s, 1H).
Compuesto 95	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.80 – 7.69 (m, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.63 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.96 – 5.85 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 – 4.42 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.90 – 2.72 (m, 4H), 2.39 – 2.27 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 7H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 3H), 1.22 – 1.08 (m, 1H), 1.07 – 0.98 (m, 1H), 0.43 – 0.34 (m, 1H), 0.31 – 0.20 (m, 2H), -0.14 - -0.26 (m, 2H)
Compuesto 101	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.79 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 6.01 (dd, *J* = 12.7, 5.0 Hz, 1H), 5.84 – 5.75 (m, 1H), 4.79 – 4.67 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.57 (s, 1H), 3.34 (hept, *J* = 6.7 Hz, 1H), 2.45 – 2.35 (m, 1H), 2.16 – 1.91 (m, 10H), 1.91 - 1.82 (m, 1H), 1.78 - 1.70 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 0.98 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H), 0.63 (d, *J* = 5.9 Hz, 3H).
Compuesto 103	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.61 (br s, 1H), 8.78 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.68 (m, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.91 - 5.78 (m, 2H), 4.78 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.57 - 3.46 (m, 2H), 3.01 - 2.90 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.09 - 2.03 (m, 1H), 1.98 (s, 5H), 1.95 - 1.89 (m, 1H), 1.88 - 1.82 (m, 4H), 1.81 - 1.79 (m, 1H), 1.77 (t, *J* = 2.2 Hz, 1H), 1.75 - 1.70 (m, 1H), 1.65 - 1.55 (m, 2H), 1.21 - 1.12 (m, 2H), 0.81 - 0.73 (m, 1H), 0.64 - 0.56 (m, 6H).
Compuesto 104	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.95 (br. s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.54 (br. s, 1H), 7.96 - 7.85 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 6.34 (t, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.18 (br. s, 1H), 5.22 - 5.07 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 1H), 3.12 - 3.03 (m, 1H), 2.87 - 2.74 (m, 1H), 2.20 - 1.82 (m, 9H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.33 - 1.23 (m, 1H), 1.02 (s, 3H), 0.78 (s, 3H).

Compuesto	RMN
Compuesto 105	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.83 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.57 (br. s, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.92 - 5.83 (m, 2H), 4.79 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 1H), 2.20 - 2.12 (m, 1H), 2.06 (s, 6H), 2.02 - 1.76 (m, 5H), 1.75 - 1.66 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.30 (s, 3H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 0.89 - 0.79 (m, 1H), 0.67 (t, *J* = 5.8 Hz, 6H).
Compuesto 106	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.92 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.61 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.98 - 5.89 (m, 2H), 4.82 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.43 - 4.35 (m, 3H), 3.13 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.69 - 2.61 (m, 2H), 2.45 - 2.36 (m, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.02 - 1.98 (m, 1H), 1.93 - 1.87 (m, 1H), 1.87 - 1.79 (m, 2H), 1.72 - 1.67 (m, 1H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 0.90 - 0.80 (m, 1H), 0.68 (t, *J* = 6.8 Hz, 6H).
Compuesto 107	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.77 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.03 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.43 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.97 (dd, *J* = 11.6, 5.1 Hz, 1H), 5.76 (dd, *J* = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 4.84 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.39 - 2.28 (m, 1H), 2.26 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.93 - 1.79 (m, 2H), 1.77 - 1.71 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 3H), 1.54 - 1.46 (m, 5H), 1.42 (s, 9H).
Compuesto 111	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.81 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.77 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.25 - 7.22 (m, 1H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.78 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.89 (dd, *J* = 11.8, 4.8 Hz, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.52 - 4.43 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.25 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 6H), 2.05 - 1.91 (m, 3H), 1.90 - 1.82 (m, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.22 - 1.10 (m, 1H), 1.08 - 0.97 (m, 1H), 0.44 - 0.32 (m, 1H), 0.32 - 0.17 (m, 2H), -0.13 - -0.27 (m, 2H).
Compuesto 114	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.87 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.80 (t, 2H), 7.59 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.97 - 5.85 (m, 2H), 4.88 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.49 - 4.40 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.21 - 2.12 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.02 - 1.92 (m, 2H), 1.90 - 1.79 (m, 4H), 1.76 - 1.65 (m, 4H), 1.62 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (m, 3H), 1.31 - 1.19 (m, 2H), 1.16 - 1.08 (m, 1H).
Compuesto 116	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.86 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.99 (dd, *J* = 11.7, 5.2 Hz, 1H), 5.91 (dd, *J* = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 4.88 (t, *J* = 11.9 Hz, 1H), 4.63 (dt, *J* = 12.1, 4.9 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 2.38 (dt, *J* = 14.8, 5.3 Hz, 1H), 2.21 - 2.10 (m, 1H), 2.05 (s, 6H), 1.94 - 1.87 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.67 - 1.48 (m, 5H), 1.25 - 1.17 (m, 2H), 0.56 - 0.47 (m, 1H), 0.29 - 0.17 (m, 1H), 0.06 - -0.02 (m, 1H), -0.67 - -0.76 (m, 1H).

Compuesto	RMN
Compuesto 117	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.88 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.51 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 6.05 (dd, *J* = 11.5, 5.0 Hz, 1H), 5.82 (dd, *J* = 13.1, 4.2 Hz, 1H), 4.91 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.09 (s, 6H), 2.01 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.76 (m, 3H), 1.75 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.73 - 1.66 (m, 1H), 1.58 (h, *J* = 8.9 Hz, 4H), 0.97 - 0.85 (m, 1H).
Compuesto 118	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.19 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.5, 5.2 Hz, 1H), 5.87 (dd, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 2.02 (s, 6H), 1.98 - 1.93 (m, 1H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.72 (s, 3H), 0.90 - 0.79 (m, 2H), 0.53 - 0.45 (m, 1H), 0.25 - 0.17 (m, 1H), 0.04 - -0.04 (m, 1H), -0.71 - -0.78 (m, 1H).
Compuesto 119	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.71 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 7.92 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.03 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.81 - 5.73 (m, 1H), 5.57 (dd, *J* = 10.9, 4.8 Hz, 1H), 4.89 (t, *J* = 11.5 Hz, 1H), 4.80 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 2.98 (p, *J* = 6.1 Hz, 1H), 2.39 - 2.29 (m, 2H), 2.19 - 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 6H), 1.91 - 1.83 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.48 (s, 9H), 0.88 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H), 0.40 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H).
Compuesto 120	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.87 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.08 (td, *J* = 12.8, 4.7 Hz, 2H), 5.03 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.76 - 2.64 (m, 4H), 2.58 - 2.47 (m, 1H), 2.45 - 2.33 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.20 - 2.08 (m, 3H), 2.05 (d, *J* = 10.9 Hz, 2H), 1.37 - 1.28 (m, 1H), 1.25 - 1.18 (m, 1H), 0.80 - 0.73 (m, 2H), 0.69 - 0.63 (m, 2H), 0.60 - 0.51 (m, 1H), 0.50 - 0.37 (m, 2H), 0.05 - -0.08 (m, 2H).
Compuesto 124	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.94 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.78 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 11.9, 4.9 Hz, 1H), 4.54 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 4.15 - 4.07 (m, 1H), 4.04 (s, 3H), 3.11 - 2.94 (m, 1H), 2.47 - 2.34 (m, 1H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.07 (s, 6H), 1.96 - 1.68 (m, 6H), 1.67 - 1.36 (m, 5H), 1.33 - 1.14 (m, 2H), 0.93 - 0.80 (m, 1H), 0.80 - 0.65 (m, 1H).
Compuesto 125	1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.85 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 5.93 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 2H), 4.17 (ddd, J = 11.1, 6.9, 4.1 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.94 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.53 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.21 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.07 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H), 1.86 (dd, *J* = 12.6, 7.0 Hz, 1H), 1.75 - 1.51 (m, 8H), 1.30 - 1.14 (m, 4H), 0.93 (dt, *J* = 13.7, 6.5 Hz, 1H), 0.24 (d, *J* = 6.9 Hz, 1H), 0.07 (dd, *J* =

Compuesto	RMN
	8.9, 4.7 Hz, 1H), -0.22 (dq, *J* = 13.5, 6.9 Hz, 1H), -0.48 (dq, *J* = 9.9, 4.9 Hz, 1H), -0.90 (dq, *J* = 9.8, 5.0 Hz, 1H).
Compuesto 129	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.84 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.76 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.08 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.94 - 5.85 (m, 2H), 4.86 (t, *J* = 11.8 Hz, 1H), 4.53 - 4.41 (m, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.38 - 2.27 (m, 1H), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 2.07 (s, 7H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.52 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 3H), 1.07 - 0.97 (m, 1H), 0.42 - 0.32 (m, 1H), 0.31 - 0.18 (m, 2H), -0.14 - -0.26 (m, 2H).
Compuesto 130	^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.78 (t, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.20 - 7.16 (m, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.86 (dd, *J* = 11.5, 4.0 Hz, 1H), 4.60 - 4.41 (m, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.95 - 2.79 (m, 1H), 2.51 - 2.41 (m, 1H), 2.20 - 1.96 (m, 8H), 1.85 - 1.75 (m, 1H), 1.70 - 1.57 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.27 - 1.07 (m, 3H), 0.94 - 0.81 (m, 1H), 0.24 - 0.11 (m, 1H), 0.05 - -0.06 (m, 1H), -0.22 - -0.34 (m, 1H), -0.49 - -0.61 (m, 1H), -0.90 - -1.02 (m, 1H).
Compuesto 138	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO) δ 12.99 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.32 - 6.13 (m, 2H), 5.44 - 5.25 (m, 1H), 4.21 - 4.04 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.58 - 3.42 (m, 1H), 2.72 - 2.58 (solapado con DMSO, m, 1H), 2.26 - 1.83 (m, 8H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.51 - 1.37 (solapado con heptano, m, 2H), 1.28 - 1.25 (solapado con heptano, m, 1H), 1.22 - 1.14 (m, 1H), 0.83 (s, 3H), 0.64 (s, 3H), 0.33 - 0.18 (m, 1H).

D. 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 de CFTR de función mínima (MF) (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) 145 NaCl, 0.83 K_2HPO_4, 3.3 KH_2PO_4, 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 Glucosa, 10 HEPES (pH ajustado a 7.4 con NaOH) y la solución apical contenía (en mM) 145 NaGluconato, 1.2 $MgCl_2$, 1.2 $CaCl_2$, 10 glucosa, 10 HEPE (pH ajustado a 7.4 con NaOH) y 30 µM amilorida 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 de células F508del/MF-HBE se incubaron con los compuestos correctores en un intervalo de concentraciones en combinación con 33 nM (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 18 µM de Tezacaftor durante 18 – 24 horas a 37 °C y en presencia de suero humano al 20 %. La concentración de compuestos correctores con 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-{diespiro[2,0,2,1]heptan-7-il}etoxi)-1*H*-pirazol-1-il]-12,12-dimetil-2λ^6-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.

Intervalos de concentraciones para medir la potencia y la eficacia

Ensayo A: 0.00002 µM a 30 µM, 12 concentraciones

Ensayo B 0.03 µM a 30 µM, 6 concentraciones

Los siguientes ensayos C y D se realizaron en condiciones idénticas a las indicadas anteriormente utilizando una línea celular de epitelio bronquial humano (HBE) derivada de sujetos con FQ heterocigotos para F508del y una mutación CFTR de función mínima (MF) (F508del/MF-HBE), sin embargo, este sujeto albergaba una mutación CFTR MF diferente a la de la línea celular utilizada en los ensayos A y B:

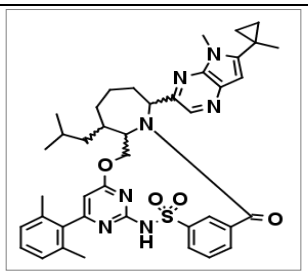
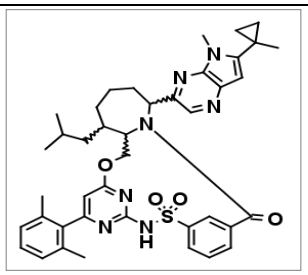
Ensayo C: 0.00002 µM a 30 µM, 12 concentraciones

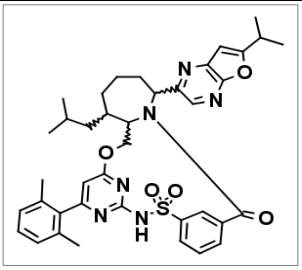
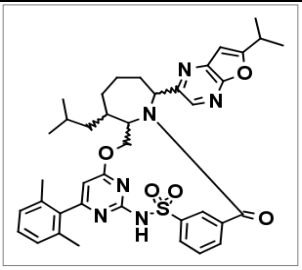
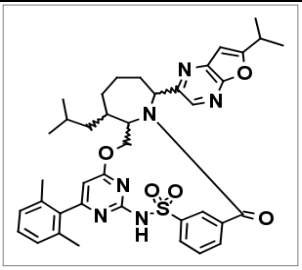
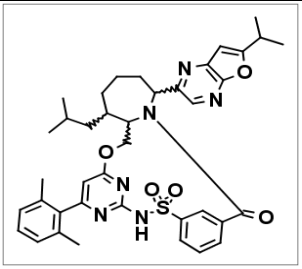
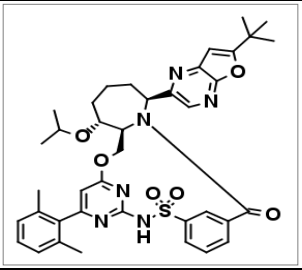
Ensayo D: 0.03 µM a 30 µM, 6 concentraciones

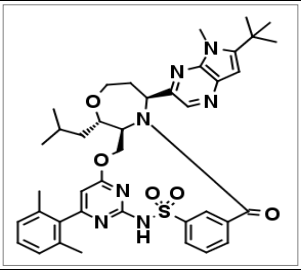
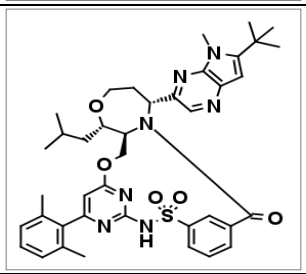
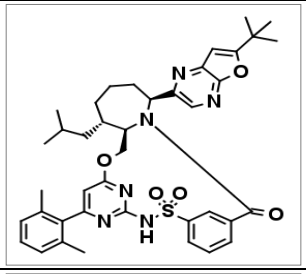
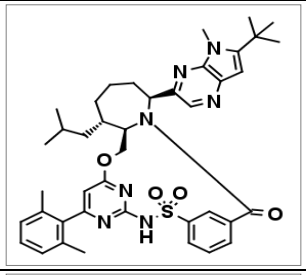
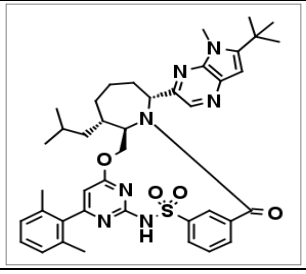
3. Datos de actividad biológica

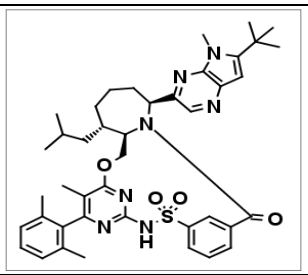
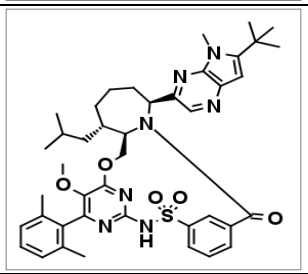
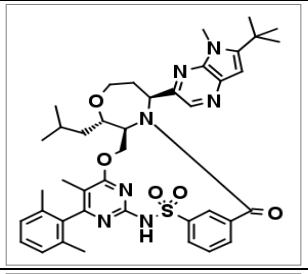
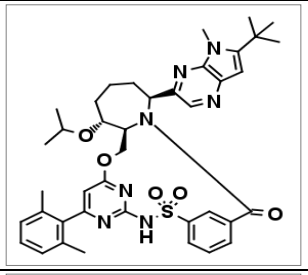
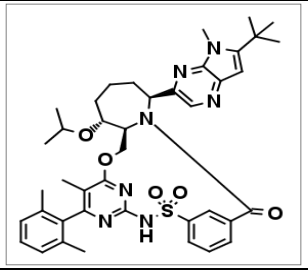
La siguiente tabla representa la actividad de modulación de CFTR para compuestos representativos de la invención generados mediante el uso de uno o más de los ensayos descritos en la presente descripción (EC_{50}: +++ es < 1 µM; ++ es 1-3 µM; + es 3-30 µM; % de actividad: +++ es > 60 %; ++ is 30-60 %; + es < 30 %).

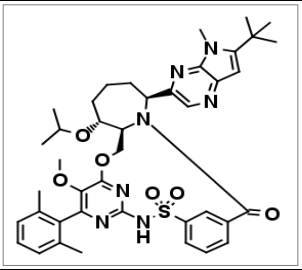
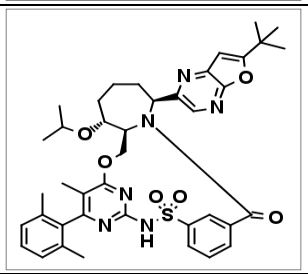
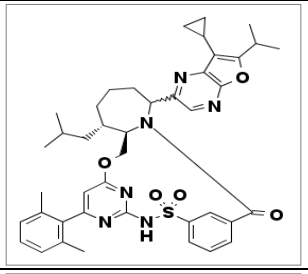
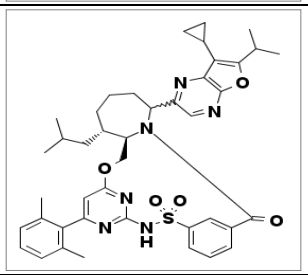
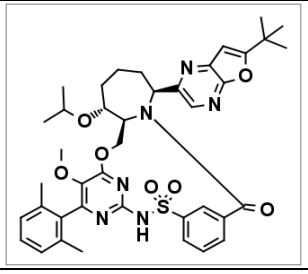
Tabla 8. Datos de actividad biológica para los Compuestos 1-107

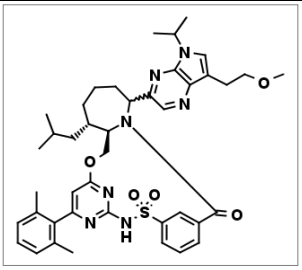
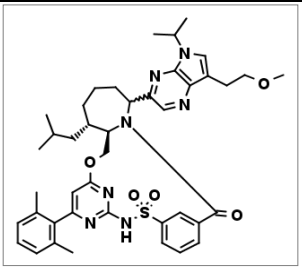
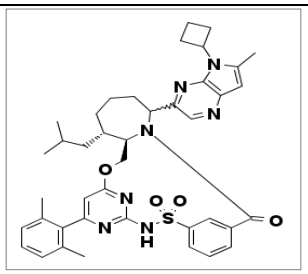
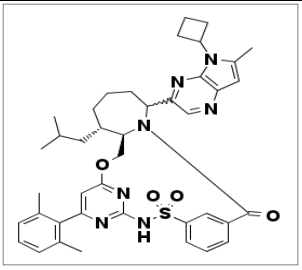
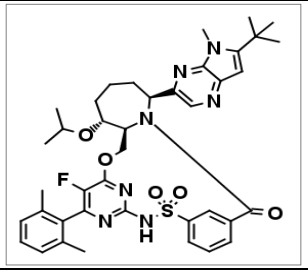
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (µM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (µM)	B Máx. actividad (%)
1	 Enantiómero 1	+++	+++	+++	+++
2	 Enantiómero 2			++	+++

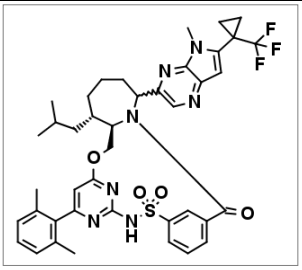
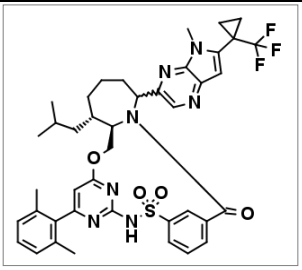
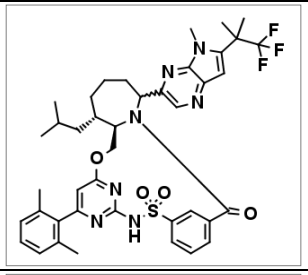
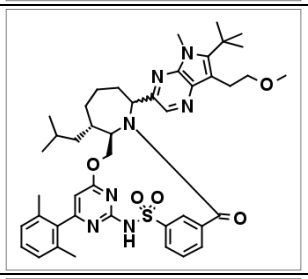
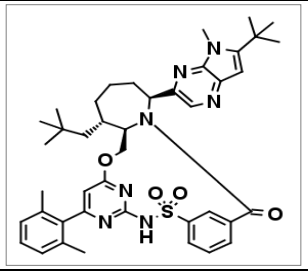
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
3	 Enantiómero 1			+++	+++
4	 Enantiómero 2			++	++
5	 Enantiómero 3	+	+++		
6	 Enantiómero 4	++	++		
7		+++	+++	+++	+++

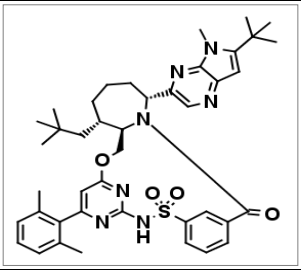
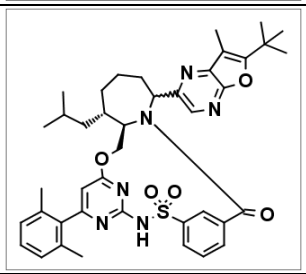
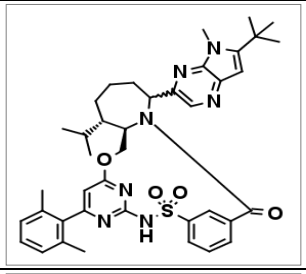
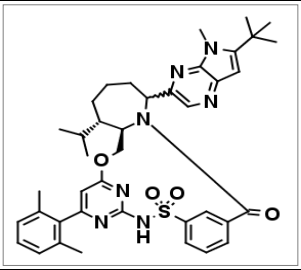
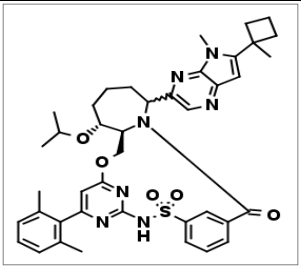
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
8		+++	+++	+++	+++
9				+++	+++
10		+++	+++	+++	+++
11		+++	+++	+++	+++
12				+++	+++

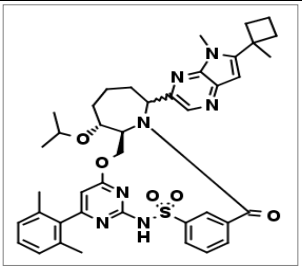
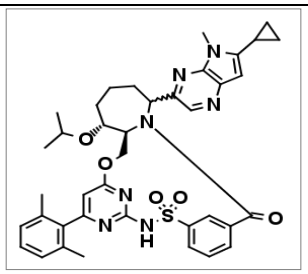
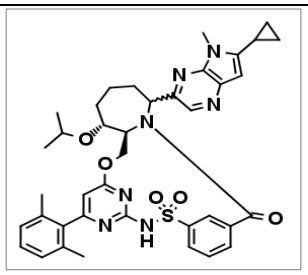
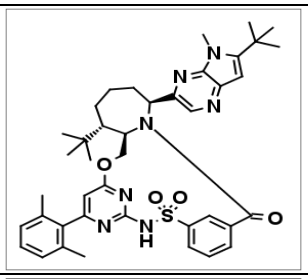
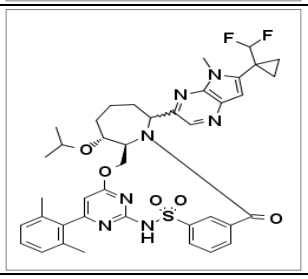
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
13		+++	+++	+++	+++
14		+++	+++	+++	+++
15		+++	+++	+++	+++
16		+++	+++	+++	+++
17		+++	+++	+++	+++

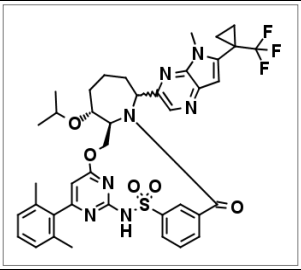
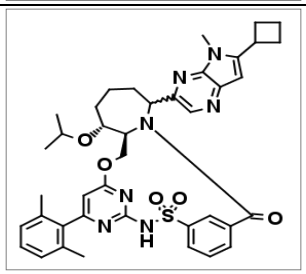
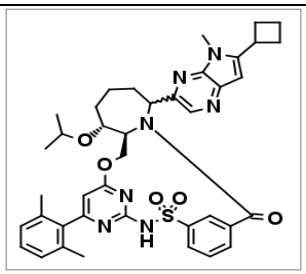
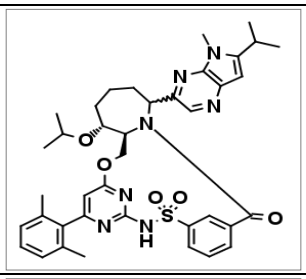
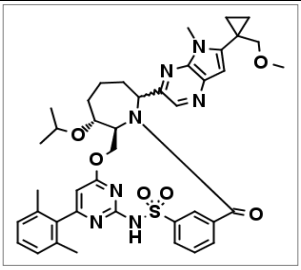
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
18		+++	+++	+++	+++
19		+++	+++	+++	+++
20				+++	+++
21				+++	+++
22		+++	+++	+++	+++

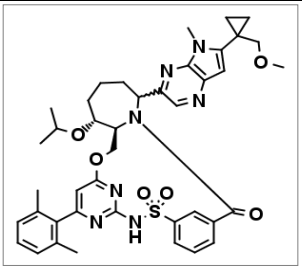
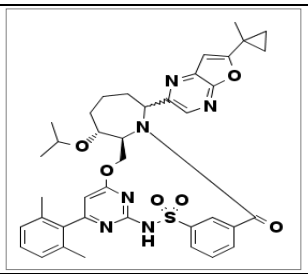
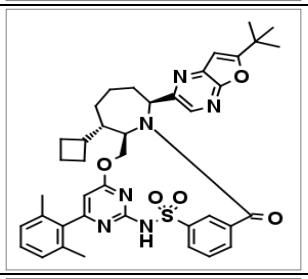
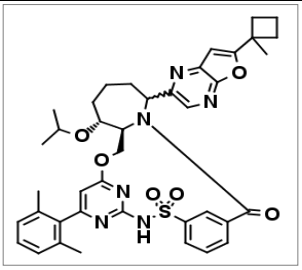
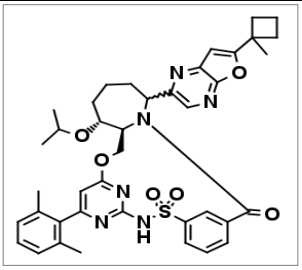
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
23	 Diastereómero 1			+++	+++
24	 Diastereómero 2			+++	+++
25	 Diastereómero 1			+++	+++
26	 Diastereómero 2			+++	+++
27		+++	+++	+++	+++

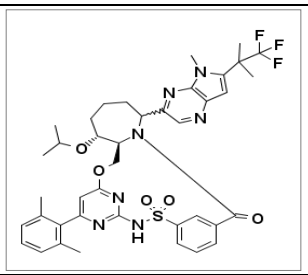
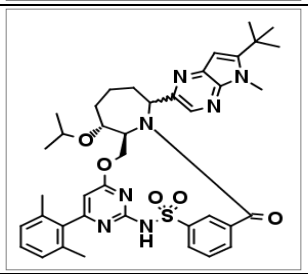
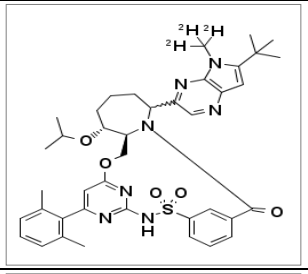
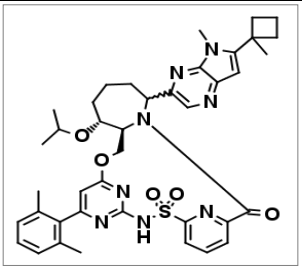
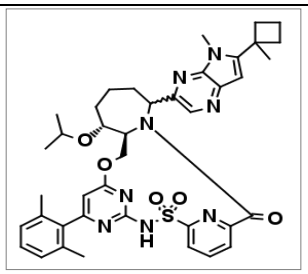
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
28	 Diastereómero 1			+++	+++
29	 Diastereómero 2	+++	+++	+++	+++
30		+++	+++	+++	+++
31		+++	+++	+++	+++
32		+++	+++	+++	+++

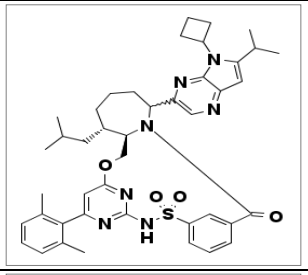
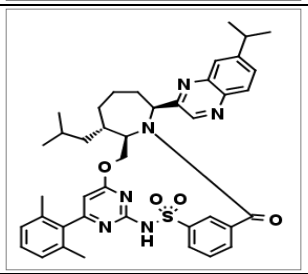
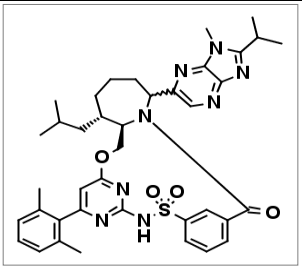
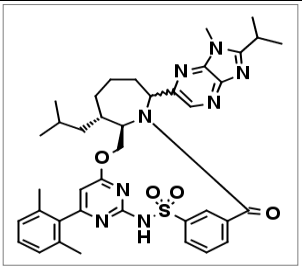
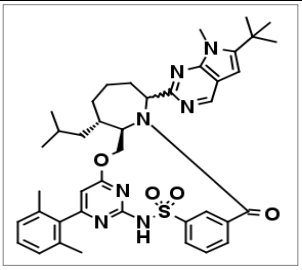
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
33		+++	+++	+++	+++
34				+++	+++
35		+++	+++	+++	+++
36				+++	+++
37	 Diastereómero 1			+++	+++

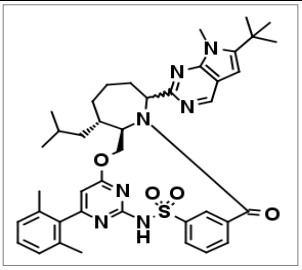
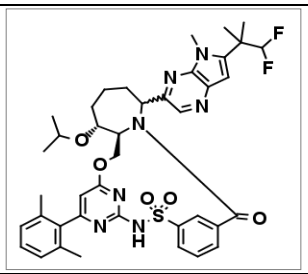
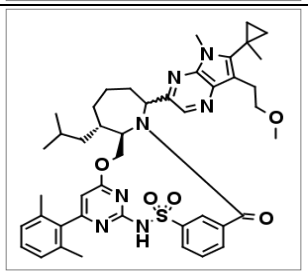
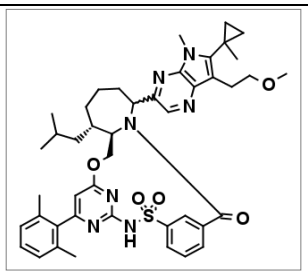
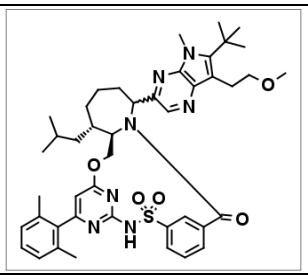
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
38	 Diastereómero 2	+++	+++	+++	+++
39	 Diastereómero 1				
40	 Diastereómero 2			+++	+++
41		+++	+++	+++	+++
42		+++	+++	+++	+++

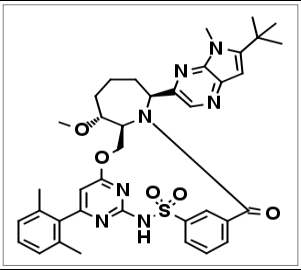
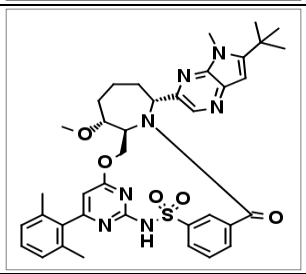
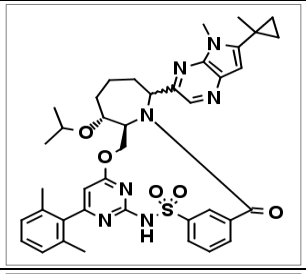
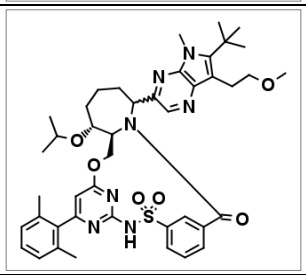
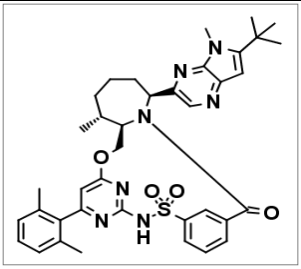
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
43		+++	+++	+++	+++
44	 Diastereómero 1			+++	+++
45	 Diastereómero 2	+++	+++	+++	+++
46		+++	+++	+++	+++
47	 Diastereómero 1	+++	+++	+++	+++

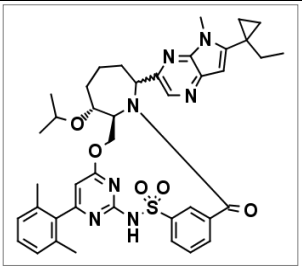
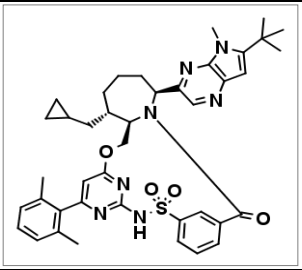
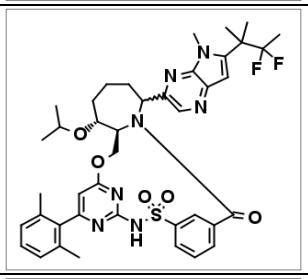
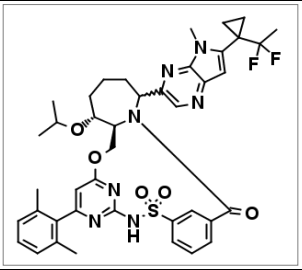
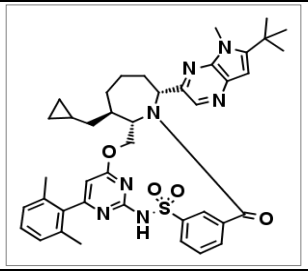
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
48	 Diastereómero 2			+++	+++
49				+++	+++
50		+++	+++	+++	+++
51	 Diastereómero 1			+++	+++
52	 Diastereómero 2			+++	+++

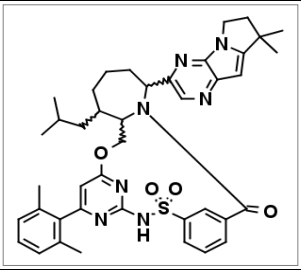
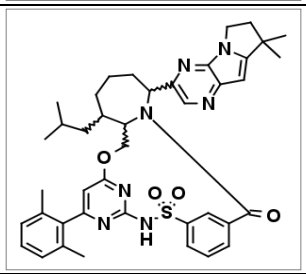
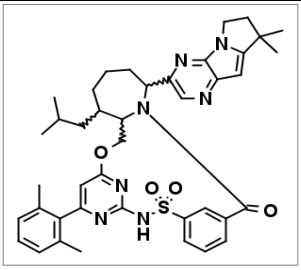
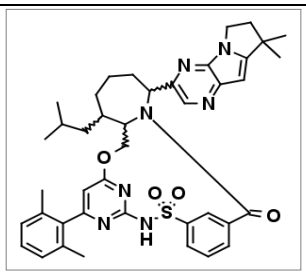
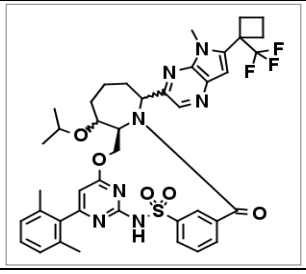
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
53		+++	+++	+++	+++
54		+++	+++	+++	+++
55		+++	+++	+++	+++
56	 Diastereómero 1			+++	+++
57	 Diastereómero 2	+++	+++		

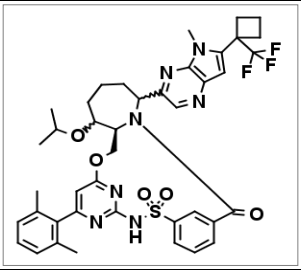
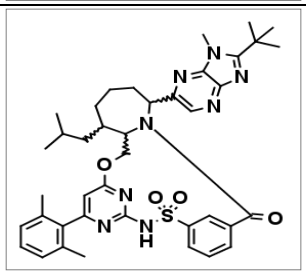
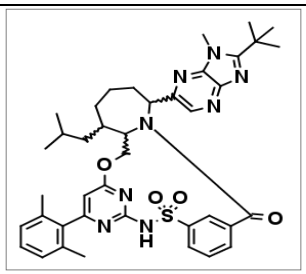
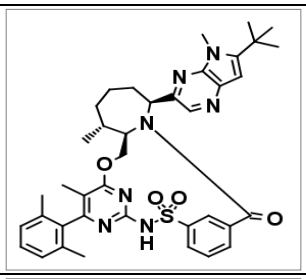
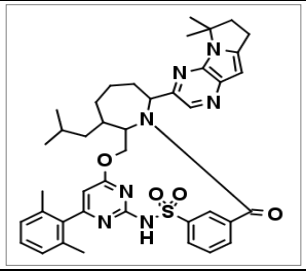
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
58		+++	+++		
59		+++	+++		
60	 Diastereómero 1			+++	+++
61	 Diastereómero 2	+++	+++		
62	 Diastereómero 1	+++	+++	+++	+++

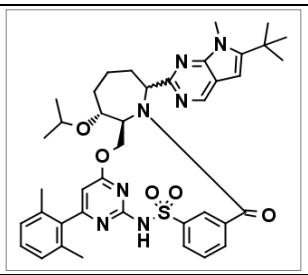
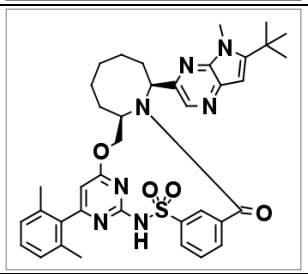
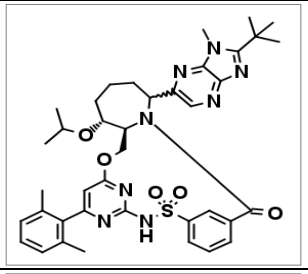
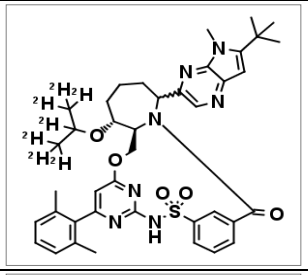
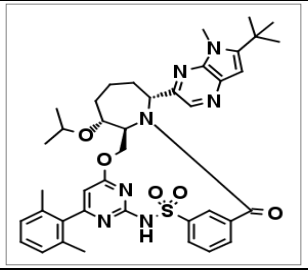
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
63	 Diastereómero 2			+++	+++
64		+++	+++	+++	+++
65	 Diastereómero 2	+++	+++	+++	+++
66	 Diastereómero 1			+++	+++
67				+++	+++

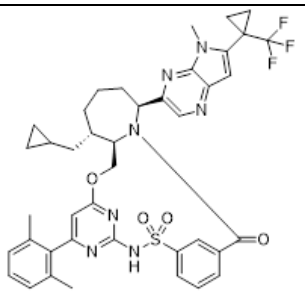
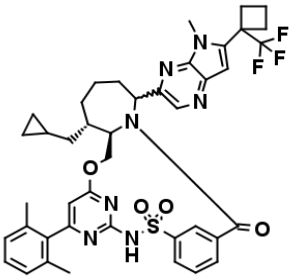
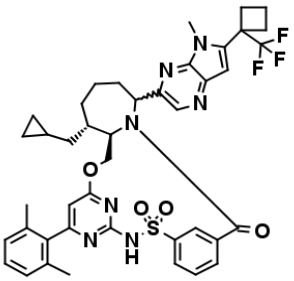
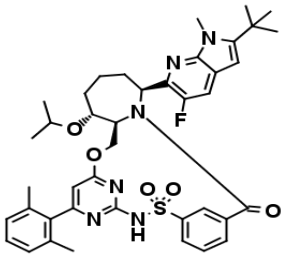
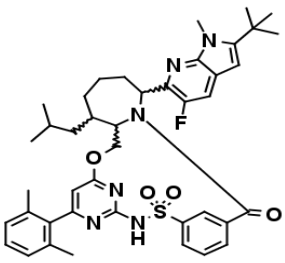
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
68		+++	+++		
69				+++	+++
70		+++	+++		
71		+++	+++		
72 Diastereómero 1		+++	+++		

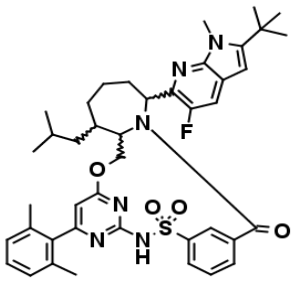
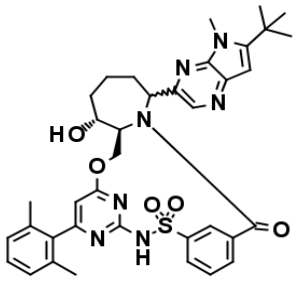
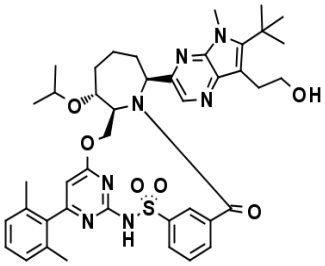
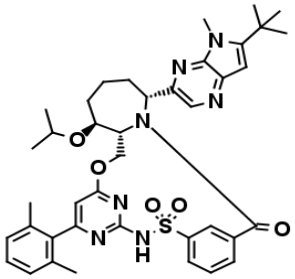
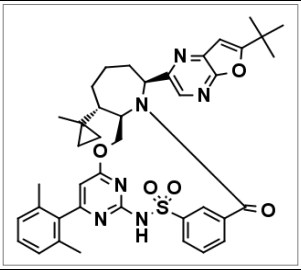
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
73	 Diastereómero 2	+++	+++		
74		+++	+++		
75		+++	+++		
76		+++	+++		
77				+++	++

Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
78		+++	+++	+++	+++
79				+++	+++
80	 (4*R*,8*S*,9*R*) o (4*S*,8*R*,9*S*) Enantiómero 3				
81	 (4*S*,8*R*,9*S*) o (4*R*,8*S*,9*R*) Enantiómero 4				
82				+++	+++

Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
83		+++	+++	+++	+++
84	 Diastereómero 1	+++	+++	+++	+++
85	 Diastereómero 2			+++	++
86		+++	+++	+++	+++
87				+++	+++

Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
88		+++	+++		
89				++	+++
90		+++	+++	+++	+++
91		+++	+++		
92		+++	+++		

Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
93		+++	+++		
94	 Diastereómero 1	+++	+++		
95	 Diastereómero 2	+++	+++		
96				+++	+++
97	 (4*S*,8*S*,9*R*) o (4*R*,8*R*,9*S*) Enantiómero 1				

Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
98	 (4*R*,8*R*,9*S*) o (4*S*,8*S*,9*R*) Enantiómero 2				
99					
100					
101					
102				+++	+++

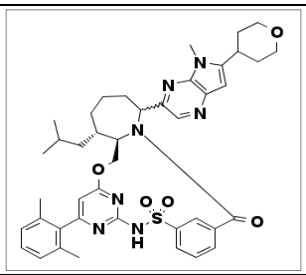
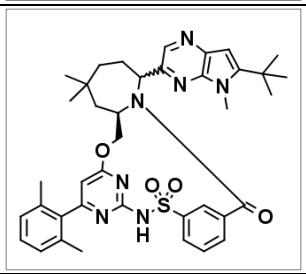
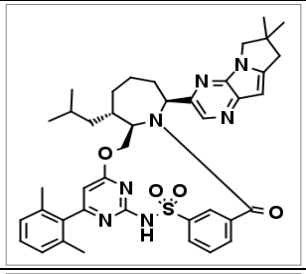
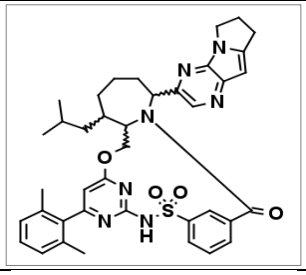
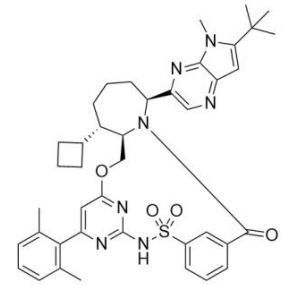
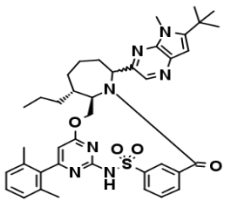
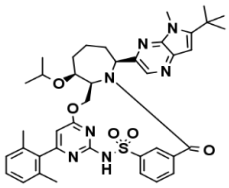
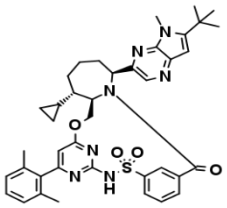
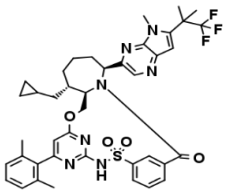
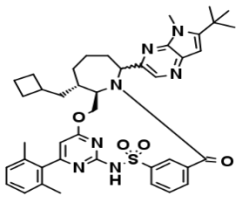
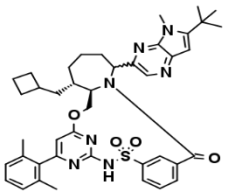
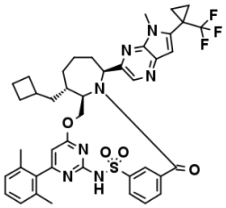
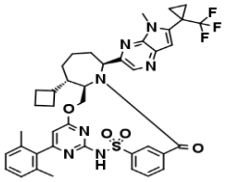
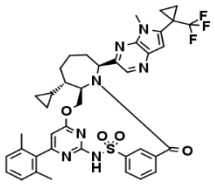
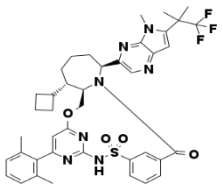
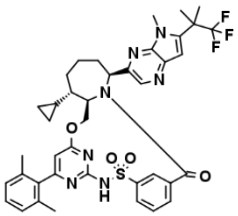
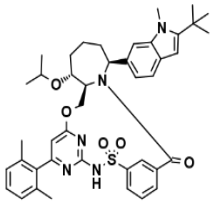
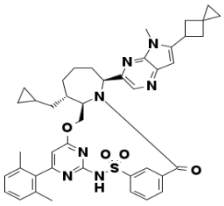
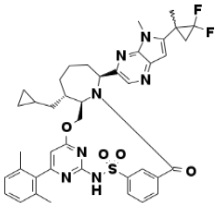
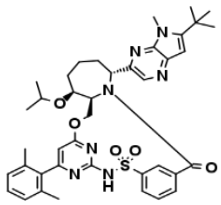
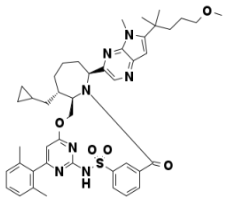
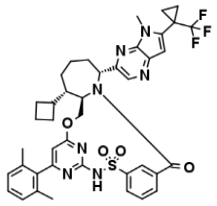
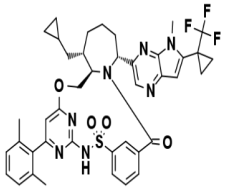
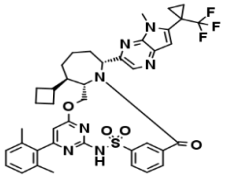
Compuesto Núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Actividad máx. (%)	B EC_{50} (μM)	B Máx. actividad (%)
103				+++	+++
104				+++	+++
105		+++	+++		
106				+++	+++
107		+++	+++		

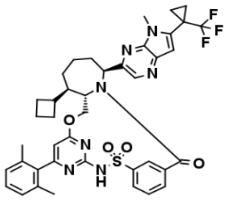
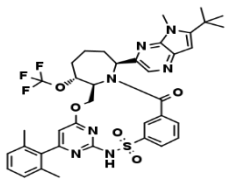
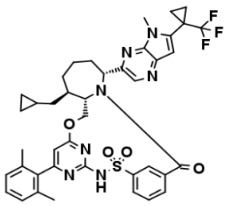
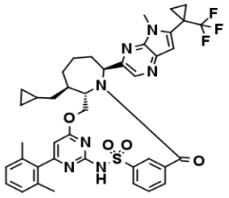
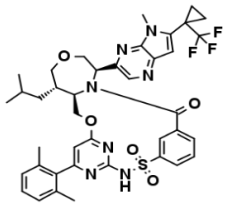
Tabla 9. Datos de actividad biológica para los Compuestos 108-139

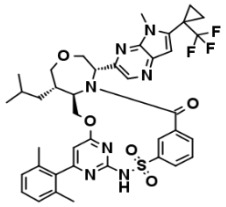
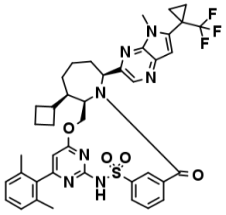
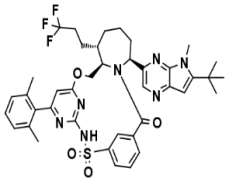
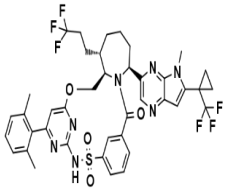
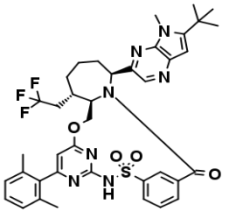
Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
108		+++	+++			+++	+++		
109				+++	+++				
110		+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
111									

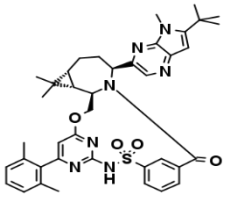
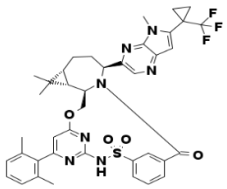
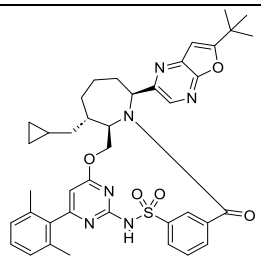
Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
112				+++	+++			+++	+++
113				+++	+++				
114		+++	+++						
115		+++	+++			+++	+++	+++	+++
116		+++	+++			+++	+++		

Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
117		+++	+++			+++	+++		
118		+++	+++			+++	+++		
119				+++	+++				
120		+++	+++						
121				+++	+++			+++	+++

Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
122				+++	+++				
123								+++	+++
124								+++	+++
125								+++	+++
126								+	++

Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
127								+++	+++
128								+	++
129								+	++
130								+	++
131						+++	+++	+++	+++

Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
132								+++	+++
133						+++	+++	+++	+++
134						+++	+++	+++	+++
135								+++	+++
136						+++	+++		

Cmp. núm.	Estructura	A EC_{50} (μM)	A Acti-vidad máx (%)	B EC_{50} (μM)	B Acti-vidad máx (%)	C EC_{50} (μM)	C Acti-vidad máx (%)	D EC_{50} (μM)	D Acti-vidad máx (%)
137						+++	+++		
138						+++	+++		
139						+++	+++		

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.