



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 650**

51 Int. Cl.:

**C07D 239/22** (2006.01) **C07D 239/54** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01) **C07D 403/10** (2006.01)  
**C07D 405/10** (2006.01) **C07D 409/10** (2006.01)  
**C07D 413/10** (2006.01) **C07D 239/553** (2006.01)  
**A61K 31/513** (2006.01) **A61K 31/506** (2006.01)  
**A61P 31/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08831558 .5**

96 Fecha de presentación : **17.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2203430**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.07.2010**

54

Título: **N-fenil-dioxo-hidroxipirimidinas útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC).**

30

Prioridad: **17.09.2007 US 972887 P**  
**13.09.2008 US 96794 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.10.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.10.2011**

73

Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**  
**100 Abbott Park Road**  
**Abbott Park, Illinois 60064, US**

72

Inventor/es:  
**Donner, Pamela L.; Randolph, John T.;**  
**Krueger, Allan C.; Betebner, David A.;**  
**Hutchinson, Douglas K.; Liu, Dachun;**  
**Liu, Yaya; Longenecker, Kenton L.;**  
**Maring, Clarence J.; Pratt, John K.;**  
**Rockway, Todd W.; Stewart, Kent D.;**  
**Wagner, Rolf; Barnes, David M.;**  
**Chen, Shuang; Franczyk li, Thaddeus S.;**  
**Gao, Yi; Haight, Anthony R.;**  
**Hengeveld, John E.; Henry, Rodger F.;**  
**Kotecki, Brian J.; Lou, Xiaochun y**  
**Zhang, Geoff G. Z.**

74

Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 365 650 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

N-fenil-dioxo-hidroxipirimidinas útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC)

5 **Referencia cruzada a solicitudes de patente relacionadas**

Esta solicitud de patente reivindica prioridad en relación con la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 60/972.887 (presentada el 17 de septiembre de 2007) y Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos N° 61/096.794 (presentada el 13 de septiembre de 2008). El texto completo de estas solicitudes se incorpora por referencia en esta solicitud.

**Campo de la invención**

Esta invención se refiere a: (a) compuestos y sales de los mismos que, entre otros, son útiles como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC); (b) intermedios útiles para la preparación de dichos compuestos y sales; (c) composiciones que comprenden dichos compuestos y sales; (d) métodos para preparar dichos intermediarios, compuestos, sales y composiciones; (e) métodos de uso de dichos compuestos, sales y composiciones; y (f) kits que comprenden dichos compuestos, sales y composiciones.

20 **Antecedentes de la invención**

La hepatitis C es una enfermedad viral infecciosa en la sangre ocasionada por un virus hepatotrópico denominado VHC. Hasta ahora se conocen al menos seis genotipos diferentes del VHC (con diversos subtipos dentro de cada genotipo). En Norteamérica, predomina el VHC del genotipo 1a, seguido por los genotipos 1b, 2a, 2b y 3a del VHC. En los Estados Unidos, los genotipos 1, 2 y 3 del VHC son los más comunes, presentando aproximadamente el 80% de los pacientes con hepatitis C el genotipo 1 del VHC. En Europa, el genotipo 1b del VHC es predominante, seguido de los genotipos 2a, 2b, 2c y 3a del VHC. Los genotipos 4 y 5 del VHC se encuentran casi exclusivamente en África. Como se describe a continuación, el genotipo del VHC de los pacientes es clínicamente importante en la determinación de una posible respuesta de los pacientes a la terapia y a la duración necesaria de dicha terapia.

Una infección por el VHC puede ocasionar inflamación hepática (hepatitis) que a menudo es asintomática, pero la hepatitis crónica resultante puede ocasionar cirrosis hepática (cicatrización fibrótica hepática), cáncer hepático y/o disfunción hepática. La Organización Mundial de la Salud calcula que 170 millones de personas aproximadamente en todo el mundo están crónicamente infectadas por el VHC y aproximadamente de tres a aproximadamente cuatro millones de personas se infectan recientemente a nivel mundial cada año. De acuerdo con los Centros de Control y Prevención de la Enfermedad, aproximadamente cuatro millones de personas en los Estados Unidos están infectadas por el VHC. La co-infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) es habitual y las tasas de infección por el VHC son superiores entre poblaciones positivas al VIH.

Existe una pequeña posibilidad de eliminar el virus espontáneamente, pero la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no lo eliminarán sin tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento típicamente incluyen ensayos demostrados de infección por VHC y de función hepática anómala persistente. Existen dos regímenes de tratamiento que se usan principalmente para tratar la hepatitis C: monoterapia (usando un agente interferón - bien un interferón pegilado de acción prolongada o "convencional") y terapias de combinación (que usan un agente interferón y ribavirina). El interferón, que se inyecta en la corriente sanguínea, actúa reforzando la respuesta inmunitaria frente al VHC; y la ribavirina, que se administra por vía oral, se piensa que actúa previniendo la replicación del VHC. Tomada en solitario, la ribavirina no suprime eficazmente los niveles del VHC, pero una combinación de interferón/ribavirina es más eficaz que el interferón en solitario. Típicamente, la hepatitis C se trata con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante un periodo de 24 ó 48 horas, dependiendo del genotipo del VHC.

El objetivo del tratamiento es la respuesta viral sostenida - lo que significa que el VHC no es medible en la sangre después completar la terapia. Después del tratamiento con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina, se producen tasas de cura sostenida (respuesta viral sostenida) de aproximadamente el 75% o más en personas con los genotipos 2 y 3 del VHC a las 24 semanas de tratamiento, aproximadamente el 50% en aquellas con genotipo 1 del VHC a las 48 semanas de tratamiento y aproximadamente el 65% en aquellas con genotipo 4 del VHC a las 48 semanas de tratamiento.

El tratamiento puede ser físicamente exigente, particularmente para aquellas personas con historial previo de abuso de fármacos o alcohol, ya que tanto el interferón como la ribavirina presentan numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios habituales asociados al interferón incluyen síntomas de tipo gripal, cansancio extremo, náuseas, pérdida de apetito, problemas tiroideos, glucemia elevada, alopecia, y reacciones en la piel en el sitio de inyección. Los posibles efectos secundarios graves asociados al interferón incluyen psicosis (por ejemplo, comportamiento suicida), problemas cardíacos (por ejemplo, infarto, disminución de la presión sanguínea), otras lesiones en órganos internos, problemas sanguíneos (por ejemplo, disminución de recuentos sanguíneos peligrosamente inferiores) y nuevas enfermedades autoinmunes o empeoramiento (por ejemplo, artritis reumatoide). Los efectos secundarios asociados a la ribavirina incluyen anemia, cansancio, irritabilidad, exantema, falta de ventilación nasal, sinusitis y tos.



L se selecciona entre el grupo que consiste en  $C(R^A)=C(R^B)$ , etileno y ciclopropil-1,2-eno;  
 $R^A$  y  $R^B$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquiloxi C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y halo, en el que:

5 el alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, hidroxilo, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo;

10  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo condensado de 2 anillos y heterocíclico condensado de 2 anillos, en el cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ ;  
 cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido y aldehído, en el que:

15 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino;

20 cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino, en el que:

25 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquiloxi, en el que:

30 la porción amino del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino;

cada  $R^G$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en el que:

35 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

40 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo y alquinoilsulfonilo;

45 cada  $R^H$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilsulfoniloxi, alquenoilsulfoniloxi y alquinoilsulfoniloxi, en el que:

50 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

55 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo y alquinoilsulfonilo;

60 cada  $R^I$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilcarbonilo y heterociclilcarbonilo, en el que:

(a) el alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo y alquinoilcarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilcarboniloxi, alquenoilcarboniloxi, alquinoilcarboniloxi, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquiloalquilo, carbociclo, heterociclo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, en el que:

5 el carbociclo y heterociclo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo y oxo;

10 cada R<sup>J</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquinoxilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, en el que:

15 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, en el que:

20 (1) la porción de carbociclo de del carbocicilalquilo y la porción heterociclo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino,

25 (b) la porción alquilo, alqueno y alquino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carbociclo, heterociclo y ciano, en el que:

30 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno y alquino, en el que:  
el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

35 (c) las porciones de carbociclo y heterociclo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido y amino, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino; y

40 cada R<sup>K</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, en el que:

45 (a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonil están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquilo, alqueniloalquilo, alquinoxilalquilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno, alquino, carbociclo, heterociclo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

50 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino; y

(b) el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

55 La presente invención también se refiere a las sales (incluyendo sales farmacéuticamente aceptables) de los compuestos de la invención.

60 La presente invención también se refiere a composiciones (incluyendo composiciones farmacéuticas) que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención también se refiere a kits que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

65 La presente invención también se refiere a los compuestos, sales, composiciones y/o kits de la invención para su uso en, por ejemplo, la inhibición de la replicación de un virus de ARN (incluyendo VHC), que trata una enfermedad

que puede tratarse inhibiendo la polimerasa del ácido ribonucleico (ARN) de VHC (incluyendo hepatitis C).

5 La presente invención también se refiere a un uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención para preparar un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para tratar la hepatitis C.

Beneficios adicionales de la invención de los Solicitantes serán evidentes para un experto en la materia a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

## 10 DESCRIPCIÓN RESUMIDA DE las FIGURAS

La Figura 1 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal disódica nonahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

15 La Figura 2 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal disódica tetrahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 3 muestra un perfil TGA ilustrativo del la sal disódica tetrahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 4 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal dipotásica tetrahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

20 La Figura 5 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal monopotásica trihidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 6 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal monopotásica dihidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

25 La Figura 7 muestra un perfil TGA ilustrativo del la sal monopotásica dihidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 8 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal potásica 1/7 del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 9 muestra un patrón PXRD ilustrativo para la sal monodietilamina tetrahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

30 La Figura 10 muestra un perfil TGA ilustrativo de la sal monodietilamina tetrahidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 11 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón polimorfo A del compuesto **IB-L1-1.1**.

35 La figura 12 muestra un perfil DSC ilustrativo del patrón polimorfo A del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 13 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón polimorfo B del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 14 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón polimorfo C del compuesto **IB-L1-1.1**.

40 La Figura 15 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón polimorfo D del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 16 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón hidrato A del compuesto **IB-L1-1.1**.

45 La Figura 17 muestra un perfil TGA ilustrativo del patrón hidrato A hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 18 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón hidrato B hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 19 muestra un perfil TGA ilustrativo del patrón hidrato B hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

50 La Figura 20 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón hidrato C del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 21 muestra un perfil TGA ilustrativo del patrón hidrato C hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

La Figura 22 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón hidrato D hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

55 La Figura 23 muestra un patrón PXRD ilustrativo para el patrón hidrato E hidrato del compuesto **IB-L1-1.1**.

### **Descripción detallada de la invención**

60 La presente descripción detallada pretende únicamente dar a conocer a otros expertos en la materia la invención de los Solicitantes, sus principios y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la materia puedan adaptar y aplicar la invención en sus numerosas formas, según sean las más adecuadas para un uso en particular. Esta descripción y ejemplos específicos están destinados únicamente a fines ilustrativos. La presenta invención, por lo tanto, no se limita a las realizaciones descritas en la presente solicitud de patente y puede modificarse de diversas formas.

65

**A. Definiciones.**

5 El término "alquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo saturado de cadena lineal o ramificada que contiene típicamente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, pentilo, *iso*-amilo y hexilo. Como en esta definición, a lo largo de la presente descripción detallada los Solicitantes han proporcionado ejemplos ilustrativos. El suministro de dichos ejemplos ilustrativos no debe interpretarse como si los ejemplos ilustrativos proporcionados fueran las únicas opciones disponibles para un experto en la materia.

15 El término "alqueno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más dobles enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etenilo (vinilo), 2-propenilo, 3-propenilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-butadienilo, 1-butenilo, 2-butenilo y 3-butenilo.

20 El término "alquino" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más triples enlaces y típicamente de 2 a aproximadamente 20 átomos de carbono, más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 átomos de carbono e incluso más típicamente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo y 3-butinilo.

25 El término "carbociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado (es decir, "cicloalquilo"), cíclico parcialmente saturado (es decir, "cicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "arilo") que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("átomos en el anillo" son los átomos unidos entre sí para formar el anillo o anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclilo puede ser un enlace sencillo, que contiene típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de dichos anillo de enlace sencillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclohexilo (ciclohexanilo), cicloheptilo (cicloheptanilo), ciclooctilo (ciclooctanilo), ciclononilo (ciclononanilo), ciclodecilo (ciclodecanilo), cicloundecilo (cicloundecanilo) y ciclodocilo (ciclodocanilo). Como alternativa, un carbociclilo puede ser 2 ó 3 anillos condensados entre sí, tales como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantreno y decalino.

35 El término "cicloalquilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente de hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo. Un cicloalquilo puede ser un anillo de carbono sencillo, que contiene típicamente de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de dichos cicloalquilos de anillo sencillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Como alternativa, un cicloalquilo puede ser 2 ó 3 anillos de carbono condensados entre sí, tales como decalino.

40 El término "arilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbociclilo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos de arilos incluyen fenilo, naftalenilo e indenilo.

45 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (por ejemplo, alquilo, alqueno, alquino o cicloalquilo) se indica por el sufijo "-C<sub>x</sub>-C<sub>y</sub>", en el que x es el mínimo y y es el máximo número de átomos de carbono en el sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, "alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" se refiere a un sustituyente alquilo que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. A modo de ilustración adicional, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> se refiere a un anillo hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo.

50 El término "hidrógeno" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical hidrógeno y puede representarse como -H.

El término "hidroxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -OH.

55 El término "nitro" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NO<sub>2</sub>.

El término "ciano" (solo o junto con otro u otros términos) significa -CN, que también puede representarse como -C=N.

60 El término "ceto" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical oxo y puede representarse como =O.

El término "carboxi" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-OH.

El término "amino" (solo o junto con otro u otros términos) significa -NH<sub>2</sub>.

65 El término "imino" (solo o junto con otro u otros términos) significa =NH.

El término "aminoimino" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $=\text{NNH}_2$ .

5 El término "halógeno" o "halo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un radical flúor (que puede representarse como -F), radical cloro (que puede representarse como -Cl), radical bromo (que puede representarse como -Br) o radical yodo (que puede representarse como -I).

10 Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o de nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. Por lo tanto, por ejemplo, hidrógeno, halógeno y ciano no entran dentro de esta definición. Además, un átomo de azufre en un heterociclilo que contiene dicho átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

15 Si un sustituyente se describe como que está "sustituido", un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. Por lo tanto, por ejemplo, un sustituyente alquilo sustituido es un sustituyente alquilo en la que al menos un radical distinto de hidrógeno está en el lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquilo. A modo de ilustración, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Debe reconocerse que si existe más de una sustitución en un sustituyente, cada radical distinto de hidrógeno puede ser igual o diferente (a menos que se indique otra cosa).

20 Si un sustituyente se describe como que está "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) si sustituir o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta un número particular de radicales distintos de hidrógeno, dicho sustituyente (1) sin sustituir; o (2) sustituido con hasta ese número particular de radicales distintos de hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, el que sea menor. Por lo tanto, por ejemplo, dicho sustituyente se describe como un heteroarilo  
25 opcionalmente sustituido con hasta 3 radicales distintos de hidrógeno, entonces cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones adecuadas podría estar opcionalmente sustituido con hasta únicamente tantos radicales distintos de hidrógeno como posiciones adecuadas tenga el heteroarilo. A modo de ilustración, tetrazolilo (que tiene únicamente una posición adecuada) podría estar opcionalmente sustituido con hasta un radical distinto de hidrógeno. A modo de ilustración adicional, si nitrógeno del amino se describe como que está opcionalmente sustituido con hasta 2  
30 radicales distintos de hidrógeno, entonces un nitrógeno de amino primario estará opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales distintos de hidrógeno, mientras que un nitrógeno de amino secundario estará opcionalmente sustituido con hasta 1 radical distinto de hidrógeno.

35 La presente solicitud de patente usa los términos "sustituyente" y "radical" de forma intercambiable.

40 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que el prefijo está unido está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo se refiere a un sustituyente alquilo en el que al menos un radical hidrógeno está reemplazado con un radical halógeno. Los ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo y 1,1,1-trifluoroetilo. Debe reconocerse que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, dichos radicales halógeno pueden ser iguales o diferentes (a menos que se indique otra cosa).

45 El prefijo "perhalo" indica que todos los radicales hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido están reemplazados con radicales halógeno seleccionados independientemente, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente está reemplazado con un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará típicamente el radical halógeno. Por lo tanto, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que todos los radicales hidrógeno en el sustituyente al que el prefijo está unido están sustituidos con radicales flúor. A modo de ilustración, el término "perfluoroalquilo" se refiere a un sustituyente alquilo en el que un radical flúor está en el lugar de cada uno de los radicales hidrógeno.

50 El término "carbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $-\text{C}(\text{O})-$ .

El término "aminocarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $-\text{C}(\text{O})-\text{NH}_2$ .

55 El término "oxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente éter y puede representarse como  $-\text{O}-$ .

60 El término "alcoxi" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente alquiléter, es decir,  $-\text{O}-$ alquilo. Los ejemplos de dicho sustituyente incluyen metoxi ( $-\text{O}-\text{CH}_3$ ), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, *iso*-butoxi, *sec*-butoxi y *terc*-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $-\text{C}(\text{O})-$ alquilo.

65 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $-\text{C}(\text{O})-$ alquil- $\text{NH}_2$ .

El término "alcoxycarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa  $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ alquilo.

El término "carbociclilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-carbociclilo.

5 De forma análoga, el término "heterociclilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-heterociclilo.

El término "carbociclilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilcarbociclilo.

10 De forma análoga, el término "heterociclilalquilcarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilheterociclilo.

El término "carbocicliloxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-O-carbociclilo.

15 El término "carbociclilalcoxicarbonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquil-carbociclilo.

El término "tio" o "tia" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente tiaéter, es decir, un sustituyente éter, en el que el átomo de azufre divalente está en el lugar del átomo de oxígeno del éter. Dicho sustituyente puede representarse como -S-. Éste, por ejemplo, "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

20 El término "tioI" o "sulfhidrilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un sustituyente sulfhidrilo y puede representarse como -SH.

25 El término "(tiocarbonilo)" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un carbonilo en el que el átomo de oxígeno se ha sustituido con uno de azufre. Dicho sustituyente puede representarse como -C(S)-.

El término "sulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)<sub>2</sub>-.

30 El término "aminosulfonilo" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>-.

El término "sulfínilo" o "sulfóxido" (solo o junto con otro u otros términos) significa -S(O)-.

35 El término "heterociclilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a una estructura de anillo saturado (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturado (es decir, "heterocicloalqueno") o completamente insaturado (es decir, "heteroarilo") que contiene un total de 3 a 14 átomos en el anillo. Al menos uno de los átomos en el anillo es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno o azufre), seleccionándose los átomos restantes en el anillo entre el grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno y azufre.

40 Un heterociclilo puede ser un anillo sencillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos en el anillo, más típicamente de 3 a 6 átomos en el anillo e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos en el anillo. Los ejemplos de heterociclilos de anillo sencillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiodiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (furanilo) o 1,3,4-oxadiazolilo), oxatriazolilo (incluyendo 1,2,3,4-oxatriazolilo o 1,2,3,5-oxatriazolilo), dioxazolilo (incluyendo 1,2,3-dioxazolilo, 1,2,4-dioxazolilo, 1,3,2-di-oxazolilo o 1,3,4-dioxazolilo), oxatiazolilo, oxatiolilo, oxatolanilo, piranilo, dihidropiranilo, tiopiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piridinilo (azinilo), piperidinilo, diazinilo (incluyendo piridazinilo (1,2-diazinilo), pirimidinilo (1,3-diazinilo) o pirazinilo (1,4-diazinilo)), piperazinilo, triazinilo (incluyendo 1,3,5-triazinilo, 1,2,4-triazinilo y 1,2,3-triazinilo), oxazinilo (incluyendo 1,2-oxazinilo, 1,3-oxazinilo o 1,4-oxazinilo), oxatiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxatiazinilo, 1,2,4-oxatiazinilo, 1,2,5-oxatiazinilo o 1,2,6-oxatiazinilo), oxadiazinilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazinilo, 1,2,4-oxadiazinilo, 1,4,2-oxadiazinilo o 1,3,5-oxadiazinilo), morfolinilo, azepinilo, oxepinilo, tiepinilo y diazepinilo.

55 Como alternativa, un heterociclilo puede tener 2 ó 3 anillos condensados entre sí, tal como, por ejemplo, indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo o pirido[4,3-b]-piridinilo) y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclilos de anillo condensado incluyen heterociclilos condensados con benzo, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisindolilo), indoleninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzopirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinnolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o iso-cromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1 -benzoxazinilo o 3,1,4-benzoxazinilo) y bencisoxazinilo (incluyendo 1,2-bencisoxazinilo o 1,4-bencisoxazinilo).

65 La expresión heterociclilo de "anillo 2-condensado" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclilo saturado, parcialmente saturado o arilo que contiene 2 anillos condensado. Los ejemplos de heterociclilos de anillo 2-condensado incluyen indolizínilo, quinolizínilo, purínilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoleninilo,

isindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopirano, benzotiopirano, benzoxazolilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofurano, isobenzofurano, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo y tetrahidroisoquinolinilo.

5 El término "heteroarilo" (solo o junto con otro u otros términos) se refiere a un heterociclo aromático que contiene de 5 a 14 átomos en el anillo. Un heteroarilo puede ser un solo anillo o 2 ó 3 anillos condensados. los ejemplos de sustituyentes heteroarilo incluyen sustituyentes de anillo de 6 miembros, tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes de anillo de 5 miembros, tales como imidazilo, furano, tiofeno, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- o 1,3,4-oxadiazolilo e isotiazolilo; sustituyentes de anillo condensado de 6/5 miembros, tales como benzotiofurano, bencisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo y antranililo; y anillos condensados de 6/6 miembros, tales como benzopirano, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo y benzoxazinilo.

15 Un sufijo unido a un sustituyente multicomponente solo se aplica al primer componente. A modo de ilustración, el término "alquilcicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. Por lo tanto, el sufijo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> en alquilcicloalquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> significa que el componente alquilo del alquilcicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el sufijo -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> no describe el componente cicloalquilo. A modo de ilustración adicional, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que únicamente el componente alcoxi del sustituyente alcoxialquilo está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si la sustitución halógeno puede aparecer como alternativa o adicionalmente en el componente alquilo, el sustituyente puede describirse en cambio como "alcoxialquilo sustituido con halógeno" a diferencia de "haloalcoxialquilo". Y finalmente, si la sustitución halógeno puede aparecer únicamente en el componente alquilo, el sustituyente podría describirse en su lugar como "alcoxihaloalquilo".

25 Si se describen sustituyente como que se "seleccionan independientemente" entre un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente de los otros. Cada sustituyente puede, por lo tanto, ser idéntico o diferente del otro u otros sustituyentes.

30 Cuando se usan palabras para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

35 Cuando se usa una fórmula química para describir un sustituyente, el guión en la parte izquierda de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene la valencia libre.

40 Cuando se usa una fórmula química para describir un elemento de enlace entre dos elementos distintos de una estructura química representada, el guión de más a la izquierda del sustituyente indica la porción del sustituyente que está unida al elemento de la izquierda en la estructura representada. El guión de más a la derecha, en la otra parte, indica la porción del sustituyente que está unida al elemento de la derecha en la estructura representada. A modo de ilustración, si la estructura química representada es X-L-Y y L se describe como -C(O)-N(H)-, el compuesto químico podría ser X-C(O)-N(H)-Y.

45 Con referencia al uso de las palabras "comprenden" o "comprende" o "comprendiendo" en la presente solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes indican que a menos que el contexto requiera otra cosa, las palabras se usan en la base y claro conocimiento de que deben interpretarse de forma inclusiva, en lugar de exclusiva y dichos Solicitantes pretenden que cada una de dichas palabras debe interpretarse de esta forma para construir la presente solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones posteriores.

Se ha usado el software ChemDraw para generar los nombres de los compuestos en la presente solicitud de patente.

50 El término "amorfo" según se aplica a un compuesto se refiere al estado sólido en el que las moléculas del compuesto están presentes en una disposición desordenada y no formas redes cristalinas o celdas unidad distinguibles. Cuando se someten a difracción de rayos X en polvo, un compuesto amorfo no produce ninguno de los picos cristalinos característicos.

55 El término "forma cristalina" como se aplica a un compuesto se refiere a un estado sólido en el que las moléculas del compuesto están ordenadas para formar un red cristalina distinguible (i) que comprende celdas unidad distinguibles y (ii) que producen picos de patrón de difracción cuando se someten a radiación de rayos X.

60 El término "pureza", a menos que se clasifique de otra forma, se refiere a la pureza química de un compuesto de acuerdo con un ensayo HPLC convencional.

65 El término "pureza de fase" se refiere a la pureza en estado sólido de un compuesto con respecto a una forma amorfa o cristalina en particular del compuesto como según se determina por métodos analíticos de difracción de rayos X en polvo.

El término "pureza de fase" se refiere a pureza con respecto a otras formas de estado sólido del compuesto, y no

implica necesariamente un grado alto de pureza química con respecto a otros compuestos.

El término "PXRD" significa difracción de rayos X en polvo.

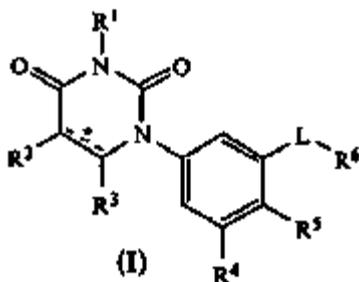
5 El término "TGA" significa análisis termogravimétrico.

El término "DSC" significa calorimetría de exploración diferencial.

**B. Compuestos.**

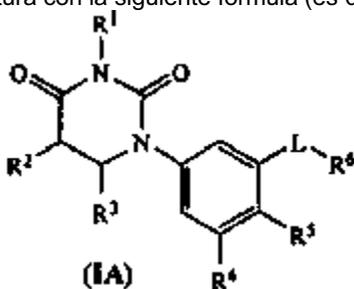
10

La presente invención se refiere, en parte, a compuestos que son derivados de fenil-uracilo que se corresponden con la estructura de la fórmula I:



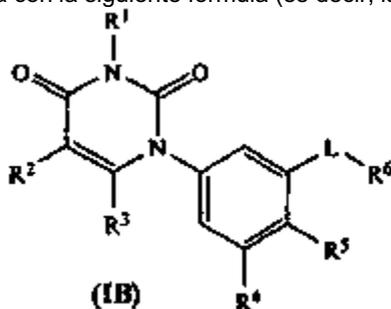
15 En estos compuestos,  $\overset{*}{\text{---}}$  se selecciona entre el grupo que consiste en enlace simple carbono-carbono y enlace doble carbono-carbono.

En algunas realizaciones,  $\overset{*}{\text{---}}$  es un enlace simple carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se corresponden en la estructura con la siguiente fórmula (es decir, fórmula IA):



20

En otras realizaciones,  $\overset{*}{\text{---}}$  es un enlace doble carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se corresponden en estructura con la siguiente fórmula (es decir, la fórmula IB):



25 **B1. Sustituyente R<sup>1</sup>.**

R<sup>1</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es hidrógeno.

30

En algunas realizaciones, R<sup>1</sup> es metilo.

En algunas realizaciones,  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

**B2. Sustituyente  $R^2$ .**

5  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo.

En algunas realizaciones,  $R^2$  es hidrógeno.

10 En algunas realizaciones,  $R^1$  es halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en flúor y cloro. En otras de dichas realizaciones,  $R^2$  es flúor. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  es cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  es bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^2$  es yodo.

En algunas realizaciones,  $R^2$  es hidroxilo.

15 En algunas realizaciones,  $R^2$  es metilo.

En algunas realizaciones,  $R^2$  es ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones,  $R^2$  es ciclobutilo.

25 En algunas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, flúor y cloro. En otras de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y flúor. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo y yodo.

30 En algunas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, flúor y cloro. En otras de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y flúor. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y yodo.

35 En algunas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, flúor y cloro. En otras de dichas realizaciones,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y flúor. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y yodo.

**B3. Sustituyente  $R^3$ .**

45  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, oxo y metilo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro, oxo y metilo. En otras de dichas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro, oxo y metilo. En otras de dichas realizaciones más,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, bromo, oxo y metilo. En otras de dichas realizaciones más,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, yodo, oxo y metilo.

50 En algunas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo y oxo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, fluoro y oxo. En otras de dichas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, cloro y oxo. En otras de dichas realizaciones más,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, bromo y oxo. En otras de dichas realizaciones más,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, yodo y oxo.

En algunas realizaciones,  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

60 En algunas realizaciones,  $R^3$  es hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es metilo.

En algunas realizaciones,  $R^3$  es oxo.

65 En algunas realizaciones,  $R^3$  es halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^3$  es fluoro. En otras de dichas realizaciones,  $R^3$  es cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^3$  es bromo. En dichas realizaciones adicionales,

$R^3$  es yodo.

**B4. Sustituyente  $R^4$ .**

5  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, nitro, ciano, azido, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con:

10 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y alquilsulfonilo, o  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple,

15 (b) el alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno, alquino y alquilsulfonilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquilo, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, en el que: el amino se sustituye opcionalmente con:

20 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilo y heterocicliclilo, o  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple, y

25 (c) el carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquilo, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, en el que: el amino está opcionalmente sustituido con:

30 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilo y heterocicliclilo, o  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

35 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, nitro, ciano, azido, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que: el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con:

40 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino y alquilsulfonilo, o  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

45 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, nitro, ciano, azido, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:

el alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno, alquino y alquilsulfonilo, están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquilo, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, en el que: el amino está opcionalmente sustituido con:

50 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilo y heterocicliclilo o  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

55 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alqueno, alquino, nitro, ciano, azido, alquilo, alqueno, alquino, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:

60 el carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquilo, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, en el que : el amino está opcionalmente sustituido con:

65 (1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbocicliclilo y heterocicliclilo o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:

(a) el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo o,  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple; y

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo, en el que el amino está opcionalmente sustituido con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo o,  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:  
el amino, aminocarbonilo y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo o,  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo, en el que:

el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo, en el que el amino está opcionalmente sustituido con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo y heterocicilalquilo o,  
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo- $C_1-C_4$ , alquenilo- $C_2-C_4$ , alquinilo- $C_2-C_4$ , amino, alquilsulfonilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo,  
(b) el alquilo- $C_1-C_4$ , alquenilo- $C_2-C_4$  y alquinilo- $C_2-C_4$  están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo y  
(c) el carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, y amino, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1-C_4$ , alquenilo- $C_2-C_4$ , alquinilo- $C_2-C_4$ , amino, alquilsulfonilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo,  
(b) el alquilo- $C_1-C_4$ , alquenilo- $C_2-C_4$ , y alquinil- $C_2-C_4$  están opcionalmente sustituidos con uno o más

sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo y

(c) el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, y amino, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, *tert*-butilo, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en *tert*-butilo, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alquiloalquilo, trimetilsililalquinilo, alquilcarbociclilo, carbociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo, halocarbociclilo, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo y heterociclilo.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

En algunas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones, **R**<sup>4</sup> se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alquenilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, alquinilo-C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>, amino, alquilsulfonilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

5 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo- $C_1-C_4$ , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

10 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1-C_4$ , fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

15 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, carbociclilo- $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

20 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, carbociclilo- $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en *terc*-butilo, fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

25 En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En algunas de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo  $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros. En otras de dichas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5-6 miembros.

Los carbociclilos adecuados para las realizaciones anteriores incluyen, por ejemplo, ciclopropilo y fenilo.

30 Los heterociclilos adecuados para las reacciones anteriores incluyen, por ejemplo, furanilo, tienilo y piridinilo.

En algunas realizaciones,  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en halo, alquilo y alquiloxi.

En algunas realizaciones,  $R^4$  es alquilo.

35 En algunas realizaciones,  $R^4$  es *terc*-butilo.

#### **B5. Sustituyentes $R^5$ .**

40  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, alquilsulfoniloxi, carbocicilsulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi y halo.

45 En algunas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y flúor. En otras de dichas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y fluoro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y bromo. En dichas realizaciones adicionales más,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y yodo.

50 En algunas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y fluoro. En otras de dichas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y yodo.

55 En algunas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquiloxi. En algunas de dichas realizaciones,  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi y etoxi.

60 En algunas realizaciones,  $R^5$  es hidrógeno.

En algunas realizaciones,  $R^5$  es hidroxilo.

65 En algunas realizaciones,  $R^5$  es alquiloxi.

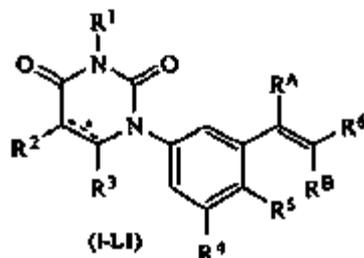
En algunas realizaciones,  $R^5$  es metoxi.

En algunas realizaciones,  $R^5$  es etoxi.

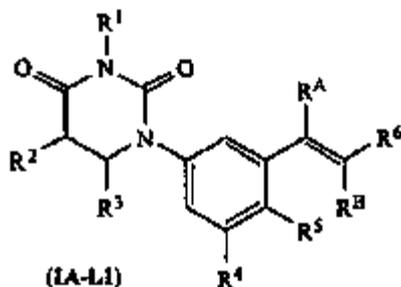
**B6. Sustituyente L.**

5 L se selecciona entre el grupo que consiste en  $C(R^A)=C(R^B)$ , etileno y ciclopropil-1,2-eno, en el que  $R^A$  y  $R^B$  son como se describen a continuación.

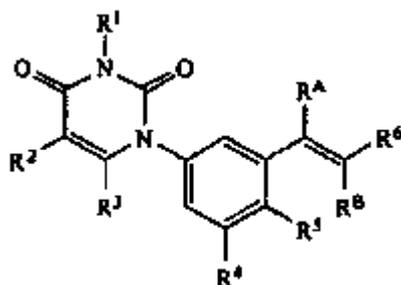
10 En algunas realizaciones, L es  $C(R^A)=C(R^B)$ , en el que  $R^A$  y  $R^B$  son como se describen a continuación. En estas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se corresponden en estructura con la fórmula I-L1:



En algunas de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula IA-L1:

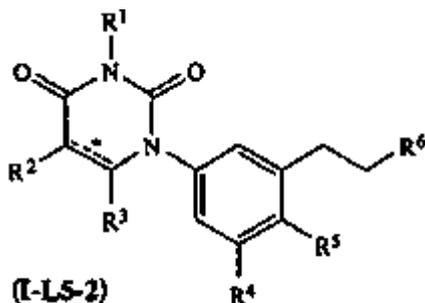


15 En otras de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula IB-L1:

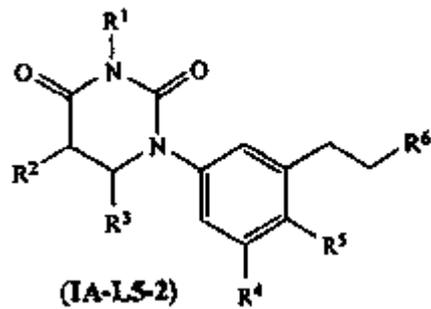


20 Típicamente, los compuestos de la fórmula I-L1 son más potentes si  $R^6$  y el fenil-uracilo están en lados opuestos del doble enlace (es decir, en configuración *trans* en relación con el doble enlace).

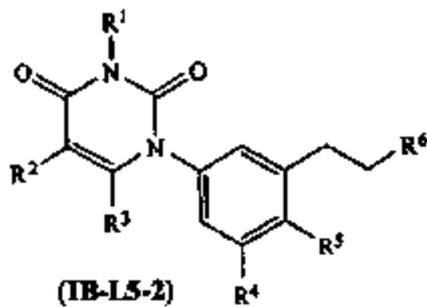
En algunas realizaciones, L es etileno. En estas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se corresponden en estructura con I-L5-2:



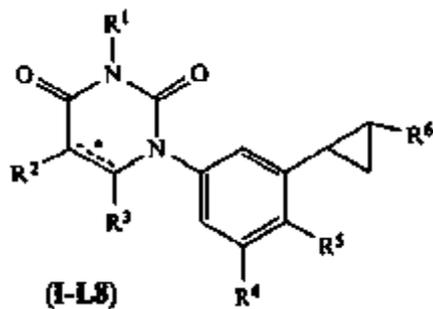
En algunas de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula **IA-L5-2**:



5 En otras de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula **IB-L5-2**:

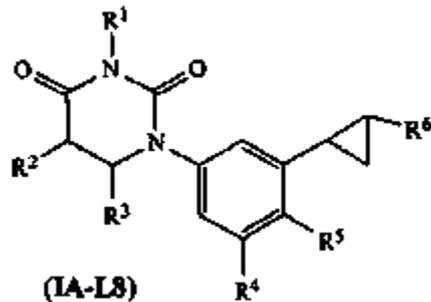


En algunas realizaciones, L es ciclopropil-1,2-eno. En estas realizaciones, los compuestos de la fórmula I se corresponden en estructura con la fórmula **I-L8**:

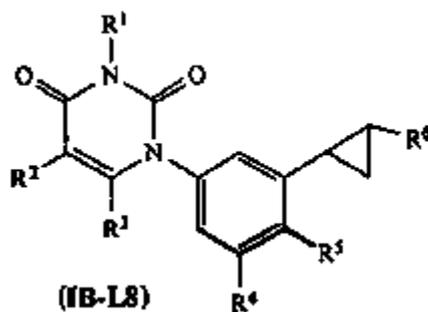


10

En algunas de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula **IA-L8**:



15 En otras de dichas realizaciones, los compuestos se corresponden en estructura con la fórmula **IB-L8**:



**B7. Sustituyentes  $R^A$  y  $R^B$ .**

- 5  $R^A$  y  $R^B$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y halo, en el que:

10 el alquilo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, hidroxilo, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo.

En algunas realizaciones, uno de  $R^A$  y  $R^B$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y halo, en el que:

15 el alquilo alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, hidroxilo, nitro, oxo, amino, ciano, alquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquiloxi, carbociclilo y heterociclilo.

20 En algunas realizaciones,  $R^A$  y  $R^B$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, cicloalquilo-C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> y halo.

En alguna de las realizaciones anteriores,  $R^A$  es hidrógeno. En otra de las realizaciones anteriores,  $R^B$  es hidrógeno.

25 En alguna realización, uno de  $R^A$  y  $R^B$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi y halo.

30 En algunas realizaciones,  $R^A$  es hidrógeno y  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y flúor. En otras de dichas realizaciones,  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y yodo. En dichas realizaciones adicionales más,  $R^B$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro y flúor.

35 En algunas realizaciones,  $R^B$  es hidrógeno y  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, y halo. En algunas de dichas realizaciones,  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y flúor. En otras de dichas realizaciones,  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y cloro. En otras de dichas realizaciones más,  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y bromo. En dichas realizaciones adicionales,  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi y yodo. En dichas realizaciones adicionales más,  $R^A$  se selecciona entre el grupo que consiste en metilo, metoxi, cloro flúor.

40 En algunas realizaciones,  $R^A$  es hidrógeno y  $R^B$  es hidrógeno.

**B8. Sustituyente  $R^6$ .**

45  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo condensado de 2 anillos y heterociclilo condensado de 2 anillos, en el cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ , en el que  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$  son como se describen a continuación. En algunas de dichas realizaciones, el carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo condensado de 2 anillos y heterociclilo condensado de 2 anillos no están sustituidos. En otras de dichas realizaciones, el carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo condensado de 2 anillos y heterociclilo condensado de 2 anillos están sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones, el carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de 5-6 miembros, carbociclilo condensado de 2 anillos y heterociclilo condensado de 2 anillos está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones, el carbociclilo-C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>, heterociclilo de

50

55



y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones más, el heterociclilo de 5-6 miembros está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el heterociclilo de 5-6 miembros está sustituido con tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el heterociclilo de 5-6 miembros está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ .

En algunas realizaciones,  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2 condensado, en el cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En algunas de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2- condensado están sustituidos. En otras de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2- condensado están sustituidos con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones más, el carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2- condensado están sustituidos con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2- condensado están sustituidos con tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2- condensado están sustituidos con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ .

En algunas realizaciones,  $R^6$  es carbociclilo de anillo 2 condensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En algunas de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2 condensado no está sustituido. En otras de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones más, el carbociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el carbociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el carbociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ .

En algunas realizaciones,  $R^6$  es heterociclilo de anillo 2- condensado opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En algunas de dichas realizaciones, el heterociclilo de anillo 2- condensado no está sustituido. En otras de dichas realizaciones, el heterociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En otras de dichas realizaciones más, el heterociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el heterociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ . En dichas realizaciones adicionales, el heterociclilo de anillo 2- condensado está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ .

En alguna de las realizaciones anteriores, el carbociclilo- $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo. En algunas de dichas realizaciones, el carbociclilo- $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido es fenilo.

En alguna de las realizaciones anteriores, el carbociclilo- $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido es carbociclilo- $C_5$ . Los ejemplos de carbociclicos- $C_5$  incluyen ciclopentilo, ciclopentenilo y ciclopentadienilo.

En otra de las realizaciones anteriores, el carbociclilo- $C_5$ - $C_6$  opcionalmente sustituido es carbociclilo- $C_6$ . Los ejemplos de carbociclicos- $C_6$  incluyen ciclohexilo, ciclohexenilo, ciclohexadienilo y fenilo.

En alguna de las realizaciones anteriores, el heterociclilo sustituido de 5-6 opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, isoxazolilo, dihidroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiazolidinilo, dihidrooxadiazolilo, dioxazolidinilo, piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo, triazinanilo, oxazinilo, dihidrooxazinilo, morfolinilo, oxatiazinilo, dihidrooxatiazinilo, oxatiazinanilo, oxadiazinilo, dihidrooxadiazinilo, oxadiazinanilo, tiopiranilo, dihidrotiopiranilo y tetrahidrotiopiranilo.

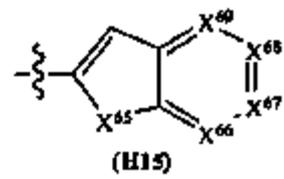
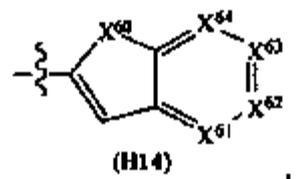
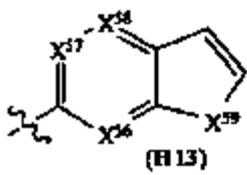
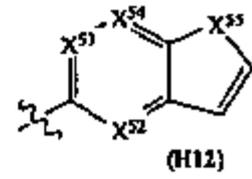
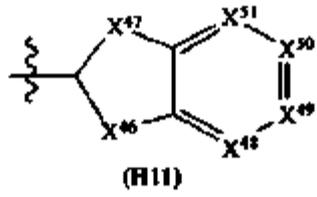
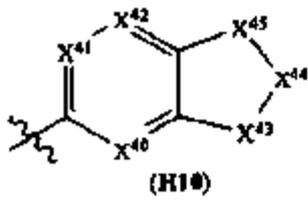
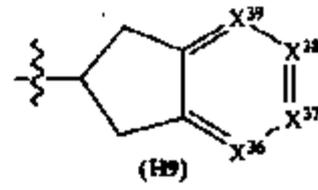
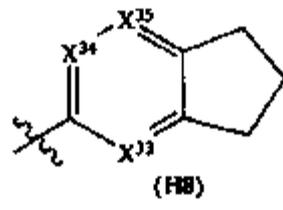
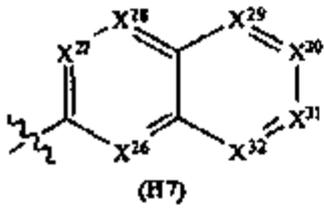
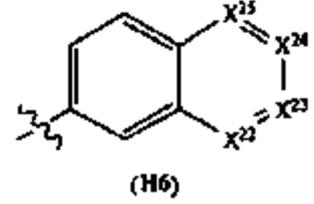
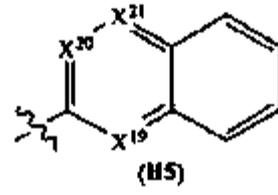
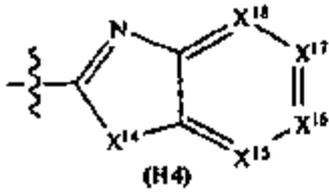
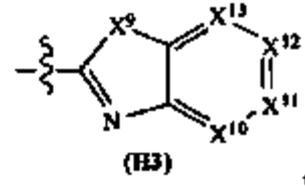
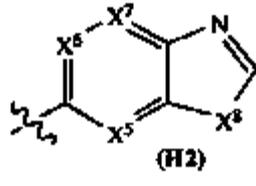
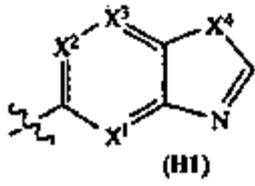
En alguna de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros es heterociclilo de 5 miembros opcionalmente sustituido. Los ejemplos de dichos heterociclilo de 5 miembros incluyen furanilo, dihidrofuranilo,

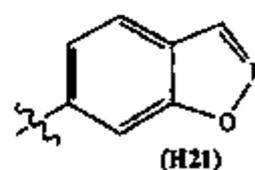
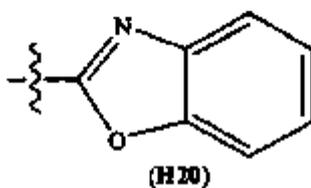
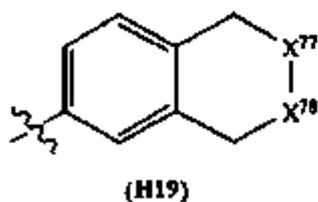
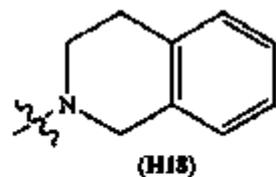
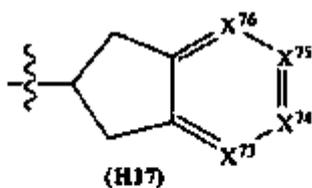
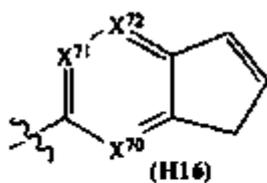
5 tetrahydrofuranoilo, tiofenilo (tiofuranilo), dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, oxazolilo, dihidrooxazolilo, isoxazolilo, dihidroisoxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, oxatiolilo, oxatolanilo, triazolilo, oxadiazolilo, furazanilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, dioxazolilo, oxatiazolilo, oxatiazolidinilo, dihidrooxadiazolilo y dioxazolidinilo.

10 En otra de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de 5-6 miembros opcionalmente sustituido es heterociclilo de 6 miembros. Los ejemplos de heterociclilo de 6 miembros incluyen piranilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, piridinilo, dihidropiridinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, diazinilo, pirazinilo, piridazinilo, pirimidinilo, dihidropirazinilo, tetrahidropirazinilo, piperazinilo, triazinilo, dihidrotriazinilo, tetrahidrotriazinilo, triazinanilo, oxazinilo, dihidrooxazinilo, morfolinilo, oxatiazinilo, dihidrooxatiazinilo, oxatiazinanilo, oxadiazinilo, dihidrooxadiazinilo, oxadiazinanilo, tiopiranilo, dihidrotiopiranilo y tetrahidrotiopiranilo.

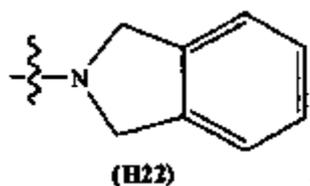
15 En alguna de las realizaciones anteriores, el carbociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en naftalenilo, dihidronaftalenilo, tetrahidronaftalenilo, hexahidronaftalenilo, octahidronaftalenilo, decahidronaftalenilo, indenilo, dihidroindenilo, hexahidroindenilo, octahidroindenilo, pentalenilo, octahidropentalenilo y hexahidropentalenilo. En algunas de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en naftalenilo y dihidroindenilo. En 20 otras de dichas realizaciones, el carbociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido es naftalenilo. En dichas realizaciones adicionales, el carbociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido es indenilo.

En alguna de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en



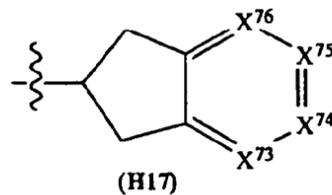
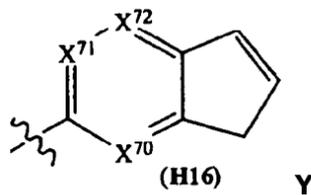
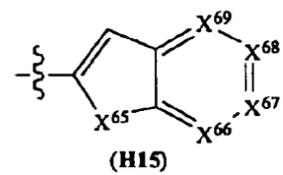
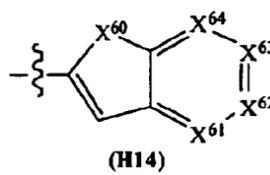
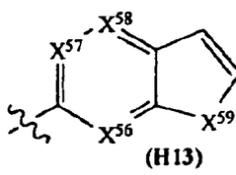
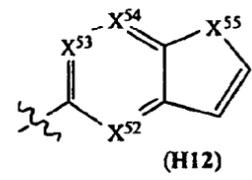
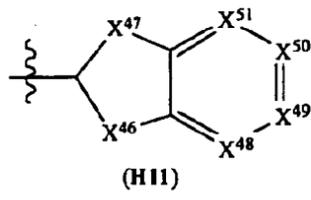
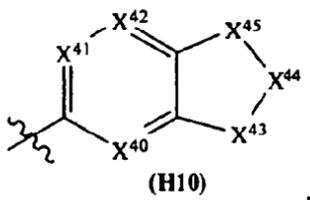
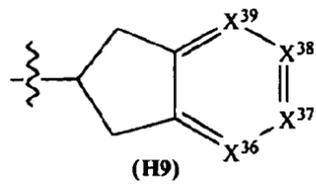
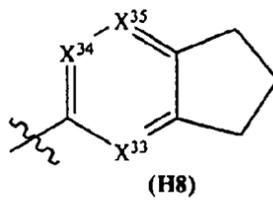
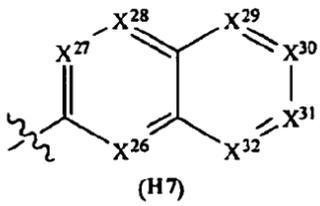
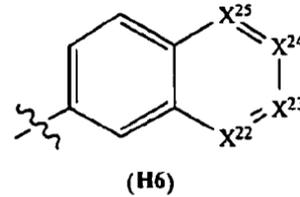
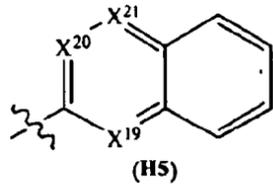
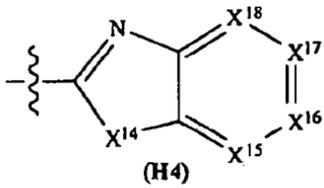
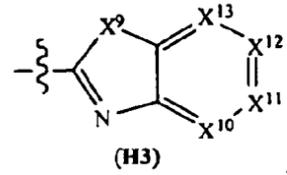
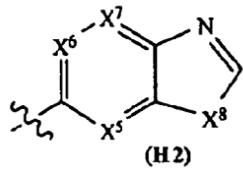
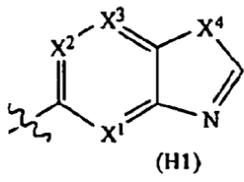


y

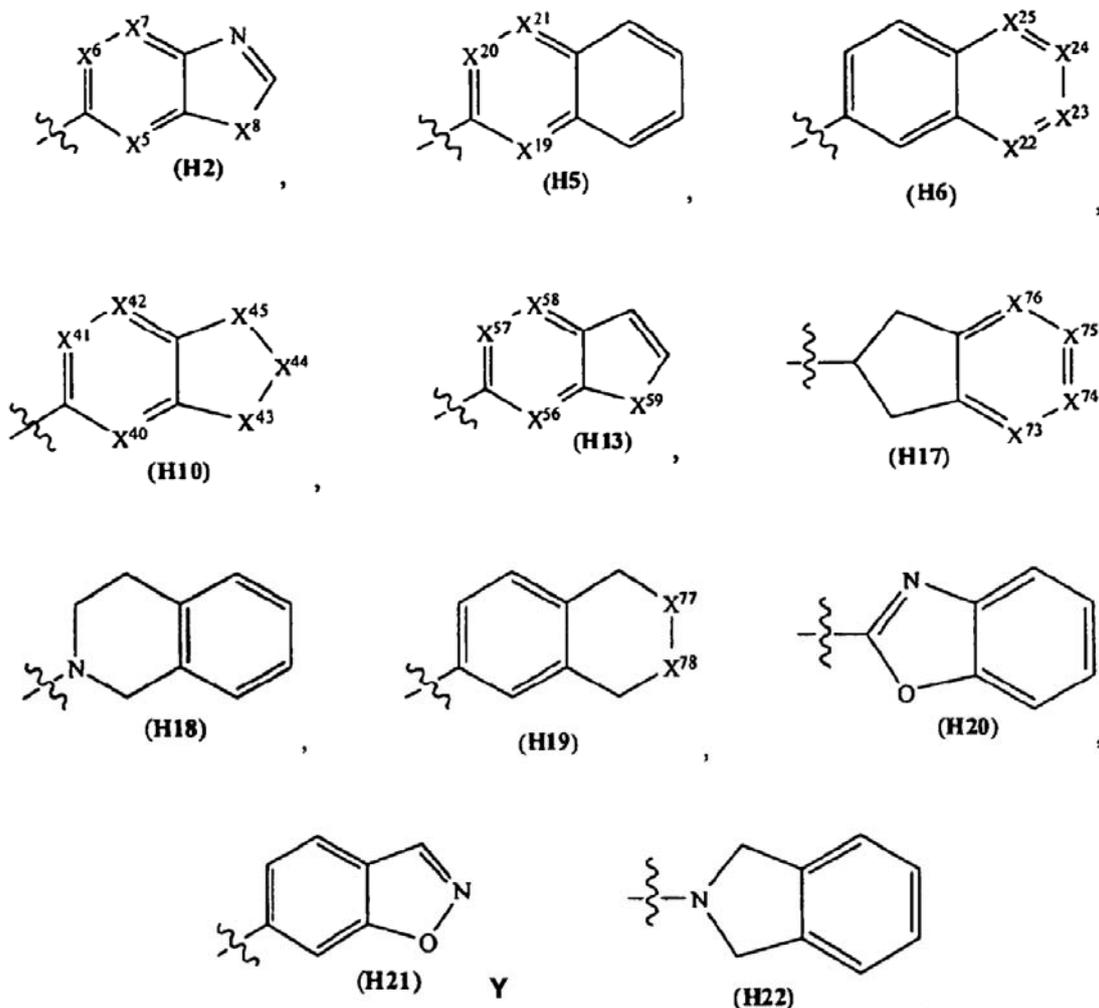


- $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 5  $X^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 $X^8$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^9$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 10  $X^{10}$ ,  $X^{11}$ ,  $X^{12}$  y  $X^{13}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 $X^{14}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^{15}$ ,  $X^{16}$ ,  $X^{17}$  y  $X^{18}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 uno o más de  $X^{19}$ ,  $X^{20}$  y  $X^{21}$  es N y el o los restantes son C(H);  
 uno o más de  $X^{22}$ ,  $X^{23}$ ,  $X^{24}$  y  $X^{25}$  es N y el o los restantes son C(H);  
 uno o más de  $X^{26}$ ,  $X^{27}$  y  $X^{28}$  es N, y el o los restantes son C(H);  
 15 uno o más de  $X^{29}$ ,  $X^{30}$ ,  $X^{31}$  y  $X^{32}$  es N, y el o los restantes son C(H);  
 uno o más de  $X^{33}$ ,  $X^{34}$  y  $X^{35}$  es N, y el o los restantes son C(H);  
 uno o más de  $X^{36}$ ,  $X^{37}$ ,  $X^{38}$ , y  $X^{39}$  es N y el o los restantes son C(H);  
 $X^{40}$ ,  $X^{41}$ , y  $X^{42}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 uno de  $X^{43}$ ,  $X^{44}$  y  $X^{45}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S, y los dos restantes son C(H)<sub>2</sub>;  
 20 uno de  $X^{46}$  y  $X^{47}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S, y el otro es C(H)<sub>2</sub>;  
 $X^{48}$ ,  $X^{49}$ ,  $X^{50}$  y  $X^{51}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 $X^{52}$ ,  $X^{53}$  y  $X^{54}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 $X^{55}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^{56}$ ,  $X^{57}$  y  $X^{58}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 25  $X^{59}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^{60}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^{61}$ ,  $X^{62}$ ,  $X^{63}$  y  $X^{64}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 $X^{65}$  se selecciona entre el grupo que consiste en N(H), O y S;  
 $X^{66}$ ,  $X^{67}$ ,  $X^{68}$  y  $X^{69}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en N y C(H);  
 30 uno o más de  $X^{70}$ ,  $X^{71}$  y  $X^{72}$  es N y el o los restantes son C(H);  
 uno o más de  $X^{73}$ ,  $X^{74}$ ,  $X^{75}$  y  $X^{76}$  es N y el o los restantes son C(H); y  
 uno de  $X^{77}$  y  $X^{78}$  es N(H) y el restante es C(H)<sub>2</sub>.

35 En alguna de las realizaciones anteriores, el heterociclilo de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en que consiste en



En alguna de las realizaciones anteriores, el heterocíclico de anillo 2-condensado opcionalmente sustituido se selecciona entre el grupo que consiste en:



En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^1$ ,  $X^2$  y  $X^3$  son C(H).

5 En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^5$ ,  $X^6$  y  $X^7$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{10}$ ,  $X^{11}$ ,  $X^{12}$  y  $X^{13}$  son C(H).

10 En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{15}$ ,  $X^{16}$ ,  $X^{17}$  y  $X^{18}$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores, uno de  $X^{19}$ ,  $X^{20}$  y  $X^{21}$  es N.

En alguna de las realizaciones anteriores, uno de  $X^{22}$ ,  $X^{23}$ ,  $X^{24}$  y  $X^{25}$  es N.

15 En alguna de las realizaciones anteriores, uno de  $X^{26}$ ,  $X^{27}$  y  $X^{28}$  es N, y uno de  $X^{29}$ ,  $X^{30}$ ,  $X^{31}$  y  $X^{32}$  es N.

En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{40}$ ,  $X^{41}$  y  $X^{42}$  son C(H).

20 En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{48}$ ,  $X^{49}$ ,  $X^{50}$  y  $X^{51}$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{52}$ ,  $X^{53}$  y  $X^{54}$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{56}$ ,  $X^{57}$  y  $X^{58}$  son C(H).

25 En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{61}$ ,  $X^{62}$ ,  $X^{63}$  y  $X^{64}$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores,  $X^{88}$ ,  $X^{87}$ ,  $X^{88}$  y  $X^{89}$  son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores, uno o más de  $X^{70}$ ,  $X^{71}$  y  $X^{72}$  es N y el o los restantes son C(H).

En alguna de las realizaciones anteriores, uno o más de  $X^{73}$ ,  $X^{74}X^{75}$  y  $X^{76}$  es N, y el o los restantes son C(H).

**B9. Sustituyente  $R^E$ .**

5 Cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino, azido y aldehído, en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

10 En alguna realización, cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino y aldehído, en el que el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos alquilos seleccionados independientemente.

15 En alguna realización, cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino, aldehído y alquilamino.

En alguna realización, cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, amino, imino, aldehído y alquilamino.

20 En alguna realización, cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino y azido. En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^E$  es halo. En otras de dichas realizaciones, cada  $R^E$  es nitro. En otras de dichas realizaciones más, cada  $R^E$  es hidroxilo. En otras de dichas realizaciones más, cada  $R^E$  es oxo. En otras de dichas realizaciones más, cada  $R^E$  es carboxilo. En otras de dichas realizaciones más, cada  $R^E$  es ciano. En otra más de dichas realizaciones, cada  $R^E$  es amino. En otra más de dichas realizaciones cada  $R^E$  es imino. En dichas realizaciones adicionales más, cada  $R^E$  es azido.

En algunas realizaciones, cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino e imino.

30 **B10. Sustituyente  $R^F$ .**

Cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino, en el que:

35 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

40 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquilo,

en el que:

45 la porción amino del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

50 En alguna realización, cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino, en el que:

55 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquenoiloxicarbonilo, alquinoiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoilcarbonilo, alquinoilcarbonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

60 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquenoilsulfonilo, alquinoilsulfonilo y alquilsulfonilamino, en el que:

la porción amino del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

65 En alguna de las realizaciones anteriores, cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en el alquilo, alqueno y alquino, en el que dichos sustituyentes no están sustituidos.

En algunas realizaciones, cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que:

5 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

10 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, en el que:

15 la porción amino del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con alquilo.

En algunas realizaciones, cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

20 el amino, imino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, en el que:

25 la porción amino del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con alquilo.

En algunas realizaciones, cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxi, halo, amino, imino y aminosulfonilo, en el que:

30 el amino, imino y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente, opcionalmente sustituido con amino, en el que el amino está opcionalmente sustituido con alquilsulfonilo.

35 En algunas realizaciones, cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente sustituido con amino, en el que el amino está sustituido con alquilsulfonilo. En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^F$  es metilsulfonilaminometilo.

40 En algunas realizaciones, cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que:

45 cada uno de dichos Sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

50 En algunas realizaciones, cada  $R^F$  es alquilo seleccionado independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

#### 55 **B11. Sustituyente $R^G$ .**

Cada  $R^G$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en el que:

60 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

65 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquilsulfonilo y alquinilsulfonilo.



**B13. Sustituyente R<sup>1</sup>.**

5 Cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquiniilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, en el que:

10 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquiniilcarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbocicililo, heterocicililo, ciano y aminocarbonilo, y

15 (b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquiniilo, alquiloxialquilo, carbocicililo, heterocicililo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, en el que:

el carbocicililo y heterocicililo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo y oxo.

20 En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquiniilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, en el que dichos sustituyentes no están sustituidos.

25 En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, en el que:

(a) el alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi y aminocarbonilo, y

30 (b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquiloxialquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

35 el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquiloxialquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino.

En alguna realización, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquiniilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

40 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquiniilcarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbocicililo, heterocicililo, ciano y aminocarbonilo, y

45 (b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquiniilo y alquilsulfonilamino.

50 En alguna de las realizaciones anteriores, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquiniilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que dichos sustituyentes no están sustituidos.

En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

55 (a) el alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbocicililo, heterocicililo, ciano y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilamino.

60 En algunas realizaciones, cada R<sup>1</sup> se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

(a) el alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxí, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano y aminocarbonilo, y

65 (b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados

independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada  $R^I$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

5 el alquilcarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo.

10 En algunas realizaciones, cada  $R^I$  es alquilcarbonilo seleccionado independientemente.

En algunas realizaciones, cada  $R^I$  es aminocarbonilo seleccionado independientemente.

**B14. Sustituyentes  $R^J$ .**

15 Cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, en el que:

20 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

25 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

30 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo,

35 (b) la porción alquilo, alquenilo y alquinilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que: el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi y alquiniloxi, en el que:

40 el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

45 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido y amino, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo.

50 En alguna realización, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, en el que:

55 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

60 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

65 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo,

(b) la porción alquilo, alquenilo y alquinilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

5 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi y alquiniloxi, en la que:

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

10 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido y amino, en el que:

15 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo; y

20 En alguna de las realizaciones anteriores, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, en el que dichos sustituyentes no están sustituidos.

25 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

30 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

35 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo,

40 (b) la porción alquilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquiloxi, en el que:

45 el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

50 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano y amino, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

55 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

60 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

(1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

65 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo,

(b) la porción alquilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquilocarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

5 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo, en el que:

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi;

10 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxi, alquilo, halo, nitro, ciano y amino, en el que:

15 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

20 la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, alquiloalquilocarbonilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, en el que:

25 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxi, alquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

30 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

35 la porción alquilo del alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquilocarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxi, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

40 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo, en el que:

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxi.

45 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino, heterocicilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxi, alquilo, halo, nitro, ciano y amino.

50 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilsulfonilamino y heterocicilsulfonilamino, en el que:

55 las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxi, alquilo, halo, nitro, ciano y amino.

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilaminoimino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

60 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilocarbonilo, alquiloalquilocarbonilo, alquilcarboniloalquilo y alquilsulfonilo, en el que:

65 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que



la porción alquilo del alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

- 5 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente. En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^J$  es metilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

- 10 (a) la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

- 15 (1) la porción carbociclilo del carbocicliclilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicliclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

- (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino,

- 20 (b) la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

- 25 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo, en el que:

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo.

- 30 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo y alquilsulfonilo, en el que:

- 35 (1) la porción carbociclilo del carbocicliclilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicliclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

- 40 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

- 45 la porción amino del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo y alquilsulfonilo.

- 50 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

- 55 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo, en el que:

el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo.

- 60 En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, en el que:

la porción alquilo del alquilsulfonilaminoimino está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

- 65

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente. En algunas de dichas realizaciones, cada  $R^J$  es metilsulfonilaminoimino.

En algunas realizaciones, cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilamino y alquiloxicarbonilamino, en el que:

la porción alquilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano.

**B15. Sustituyente  $R^K$ .**

Cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, en el que:

(a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonil están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino; y

(b) el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino.

En alguna de las realizaciones anteriores, cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, en el que dichos sustituyentes no están sustituidos.

En algunas realizaciones, cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, en el que:

(a) el alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo; y  
(b) el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

En algunas realizaciones, cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

**C. Realizaciones de Compuestos de la Fórmula I.**

Diversas realizaciones de sustituyentes  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , L,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$  se han descrito anteriormente. Estas realizaciones de sustituyente pueden combinarse para formar diversas realizaciones de los compuestos de la fórmula I. Todas las realizaciones de los Compuestos de la fórmula I formados combinando las realizaciones de sustituyente descritas anteriormente están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes, y algunas realizaciones ilustrativas de los compuesto de la fórmula I se proporcionan a continuación.

En algunas realizaciones, en los compuestos de la fórmula I:

$\overset{*}{\text{---}}\text{---}$  se selecciona entre el grupo que consiste en enlace simple carbono-carbono y enlace doble carbono-carbono;

$R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;

$R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;

$R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1$ - $C_4$ , carbociclilo- $C_3$ - $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el alquilo- $C_1$ - $C_4$  está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquilo y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo- $C_3$ - $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;

$R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y halo;

L se selecciona entre el grupo que consiste en  $C(R^A)=C(R^B)$ , etileno y ciclopropil-1,2-eno; uno de  $R^A$  y  $R^B$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi y halo;

5  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$  y  $R^J$ ;

cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído y alquilamino;

10 cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxi, halo, amino, imino y aminosulfonilo, en el que:

el amino, imino y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino;

15 cada  $R^I$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino; y

20 cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, alquilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

(a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarbonilalquilo y alquilsulfonilo, en el que:

(1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloalquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y

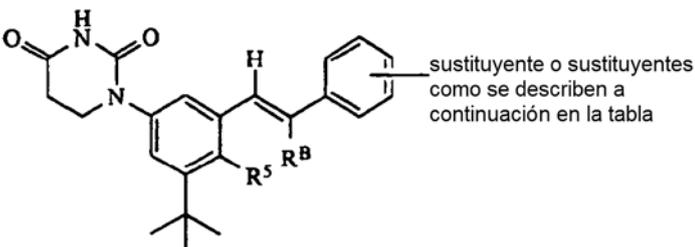
(2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo y alquiloalquilo,

(b) la porción alquilo, alquiloalquilo y alquilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquiloalquilo, en el que el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo.

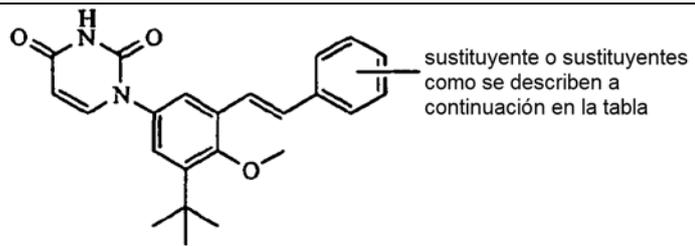
Se muestran Ejemplos de los compuestos de la fórmula I (y sales de los mismos) a continuación en las Tablas 1-7. Los ejemplos de síntesis posteriores proporcionan instrucciones de preparación etapa por etapa para alguno de estos compuestos. Los compuestos restantes se prepararon utilizando la descripción del método de preparación general, los ejemplos de síntesis específicos posteriores y/o la descripción a lo largo de la presente solicitud.

TABLA 1



compuesto	R <sup>A</sup>	RB	Sustituyente (s)
IA-L1-1.3	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]
IA-L1-1.4	-OCH <sub>3</sub>	-F	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]
IA-L1-1.5	-OCH <sub>3</sub>	-F	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.6	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.9	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.10	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]
IA-L1-1.11	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-N[C(O)CH <sub>3</sub> ]S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.12	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-F [E]
IA-L1-1.13	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-NH <sub>2</sub> [E]
IA-L1-1.14	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-OCH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.16	-H	-H	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.17	-OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]
IA-L1-1.18	-OCH <sub>3</sub>	-H	-[E]
IA-L1-1.20	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]
IA-L1-1.21	-OCH <sub>3</sub>	-F	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]:[E] (1:1)
IA-L1-1.22	-OCH <sub>3</sub>	-H	-4-NO <sub>2</sub> [E]
IA-L1-1.23	-OCH <sub>3</sub>	-Cl	-4-NO <sub>2</sub> [Z]
IA-L1-1.24	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-4-NO <sub>2</sub> [E]
IA-L1-1.25	-H	-H	-4-NO <sub>2</sub> [E]
IA-L1-1.26	-OCH <sub>3</sub>	-H	-3-F y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IA-L1-1.27	-OCH <sub>3</sub>	-H	-2-OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]

TABLA 2



Compuesto	Sustituyente (s)
IB-L1-1.1	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.4	-2-C(O)OH y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.5	-3-F y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.6	-2-C(O)H y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.7	-2-C(O)OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.8	-2-C(H)=N(OH) y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.9	-2-C(O)N(H)CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.10	-2-CH <sub>2</sub> OH y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.11	-2-C(O)OC(H) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> y 4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.13	-2-C(H) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.14	-2-C(O)N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.15	-2-CH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> y -5-F [E]
IB-L1-1.16	imidazol-2-ilo y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.17	-2-C(O)N(H)CH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]

(Cont.)

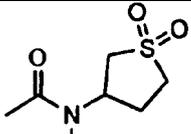
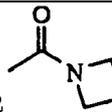
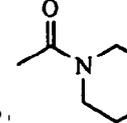
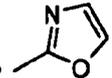
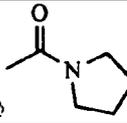
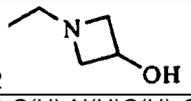
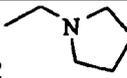
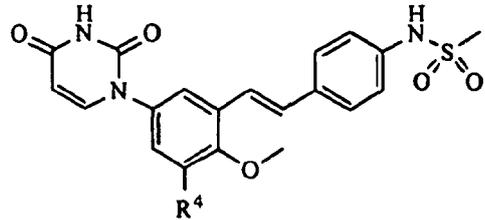
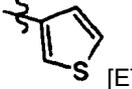
Compuesto	Sustituyente (s)
IB-L1-1.18	 -2 y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.19	-2-C(H)=NOCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.21	-2-C(O)NH <sub>2</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.22	 -2 y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.23	 -2 y 4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.14	-2-C(O)N(CH <sub>3</sub> )C(H) <sub>2</sub> C(H) <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.25	-2-C(H) <sub>2</sub> OC(H)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> y 4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.26	 -2 y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.27	 -2 y 4-N(MS(O) <sub>2</sub> )CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.28	-2-NH <sub>2</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.29	 -2 y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.31	-2-C(H) <sub>2</sub> N(H)C(H) <sub>2</sub> C(H)C(H)(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.32	-2-N(H)C(O)OC(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.33	 -2 y 4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.34	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [Z]

TABLA 3

	
Compuesto	R <sup>4</sup>
IB-L1-1.45	-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> C(H) <sub>2</sub> OH [E]
IB-L1-1.46	furan-2-ilo [E]
IB-L1-1.47	 [E]
IB-L1-1.48	 [E]
IB-L1-1.49	-S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.50	furan-3-ilo [E]
IB-L1-1.51	-I [E]
IB-L1-1.52	-Br[E]
IB-L1-1.53	piridin-3-ilo [E]
IB-L1-1.55	piridin-4-ilo [E]

5

TABLA 4

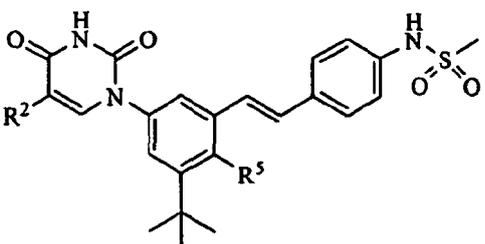
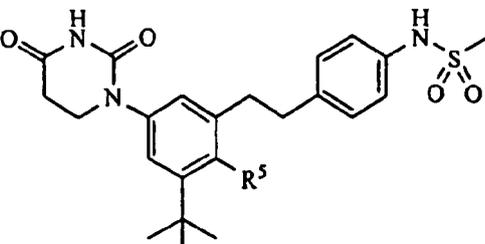
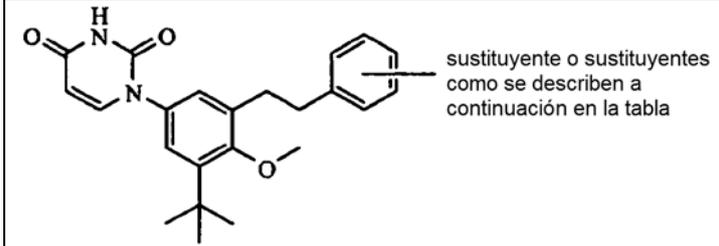
		
Compuesto	R <sup>2</sup>	R <sup>5</sup>
IB-L1-1.2	-F	-OCH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.12	-H	-Cl [E]
IB-L1-1.20	-Cl	-OCH <sub>3</sub> [E]
IB-L1-1.30	-H	-OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> [E]

TABLA 5

	
compuesto	R <sup>5</sup>
IA-L5-2-1.1	-OCH <sub>3</sub>
IA-L5-2-1.2	-H

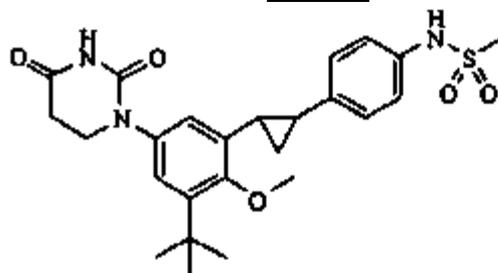
10

TABLE 6

	
Compuesto	Sustituyente (s)
IB-L5-2-1.1	-2-C(O)OCH <sub>3</sub> y -4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
IB-L5-2-1.2	-4-N(H)S(O) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

5

TABLA 7



IA-L8-1.1

**D. Isómeros.**

- 10 La presente invención también se refiere, en parte, a todos los estereoisómeros de los compuestos de la fórmula I (y sus sales). Los estereoisómeros incluyen isómeros E/Z (es decir, isómeros con respecto a uno o más dobles enlaces), enantiómeros (es decir, estereoisómeros que tienen configuraciones opuestas en todos los centros estereogénicos) y diaestereoisómeros (es decir, estereoisómeros que tienen la misma configuración en uno o más centros estereogénicos, pero se diferencian en otros centros estereogénicos).

15

**E. Sales.**

- La presente también se refiere, en parte, a todas las sales de los compuesto de la fórmula I. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de la sal, tales como, por ejemplo, estabilidad farmacéutica mejorada a temperaturas y humedades diferentes o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando pretende administrarse una sal a un paciente (al contrario que, por ejemplo, que se use en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. La expresión "farmacéuticamente aceptable" se usa como adjetivo en la presente solicitud de patente para indicar que el nombre indicado es adecuado para su uso como un producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales que se usan habitualmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libre o bases libre. En general, estas sales pueden prepararse típicamente por medios convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base adecuados con un compuesto de la invención.

- 30 Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula I puede prepararse a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de ácido inorgánicos adecuados habituales incluyen ácidos clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácido orgánicos adecuados incluyen generalmente, por ejemplo, clases alifáticas, cicloalifáticas, aromáticas, aralifáticas, heterocíclicas, carboxílicas y sulfónicas de ácidos orgánicos. Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados habituales incluyen acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, ácido tartárico, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, ácido antranílico, mesilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, 2-hidroxietanosulfonato, sulfanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido *beta*-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato, adipato, alginato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicohexanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalesulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato y undecanoato.

40

Las sales de adición de base de los compuestos de la fórmula I incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales

orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metal alcalino (grupo Ia), sales de metal alcalinotérreo (grupo IIa) y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Dichas sales pueden fabricarse a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y cinc. Las sales orgánicas preferidas pueden fabricarse a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina) y procaína. Los grupo básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes, tales como haluros de alquilo inferior (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de arilalquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

En algunas realizaciones, la sal es sal sódica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal es sal potásica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal es sal potásica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal es sal monopotásica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

#### F. Pureza.

Los compuestos de la fórmula I (y sales de los mismos) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puro y sustancialmente puro) están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. La expresión "sustancialmente puro" en referencia a compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto /sal/isómero contiene más de aproximadamente el 85% en peso del compuesto /sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 90% en peso del compuesto /sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 95% en peso del compuesto /sal/isómero, preferiblemente más de aproximadamente el 97% en peso del compuesto /sal/isómero y preferiblemente más de aproximadamente el 99% en peso del compuesto /sal/isómero.

#### G. Formas Cristalinas de Algunos Compuestos Específicos y Sales de la Invención.

**G1. Formas Cristalinas de Sal disódica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.**

La presente invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de sal disódica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida, concretamente las formas cristalinas nonahidrato y tetrahidrato se describen a continuación.

La presente invención se refiere, en parte, a una sal disódica cristalina nonahidrato. Los parámetros cristalográficos de celdilla unidad de la sal disódica cristalina nonahidrato se determinó que eran como se indica a continuación: a es 8,9 Å, b es 9,4 Å y c es 20,7 Å (de forma más precisa, a es 8,926(2) Å, b es 9,415(2) Å y c es 20,674(5) Å); los ángulos de celdilla son:  $\alpha$  - 94,8°,  $\beta$  - 93,3° y  $\gamma$  - 107,0° (de forma más precisa,  $\alpha$  es 94,796(4)°,  $\beta$  es 93,345(4)° y  $\gamma$  es 107,013(4)°); y el volumen de la celdilla es 1649 Å<sup>3</sup> (de forma más precisa, 1649,3(7) Å<sup>3</sup>). La sal cristaliza en el grupo espacial P-1.

En algunas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2 y 23,5±0,2 grados 2 $\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2 y 23,5±0,2 grados 2 $\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 16,4±0,2, 17,9±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,9±0,2 y 23,5±0,2 grados 2 $\theta$ .

En algunas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 14,9±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 20,9±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2 y 23,5±0,2 grados 2 $\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,3±0,2, 10,4±0,2, 10,9±0,2, 11,6±0,2, 12,9±0,2, 14,7±0,2, 14,9±0,2, 16,4±0,2, 17,8±0,2, 19,4±0,2, 19,7±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 20,9±0,2, 21,9±0,2, 22,1±0,2 y 23,5±0,2 grados 2 $\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal

disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,3\pm 0,2$ ,  $10,4\pm 0,2$ ,  $10,9\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 10,2$ ,  $12,9\pm 0,2$ ,  $14,7\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $17,8\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $19,8\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,9\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$  y  $23,5\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

5 En algunas realizaciones, la sal disódica nonahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 1. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 1 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 4,31 (100), 10,36 (12), 10,91 (23), 11,61 (52), 12,93 (24), 14,73 (65), 14,89 (20), 16,44 (41), 17,80 (38), 19,44 (26), 19,67 (37), 19,83 (59), 20,75 (69), 20,89 (21), 21,92 (43), 22,13 (40) y 22,42 (24).

10 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal disódica nonahidrato. Ésta se preparó en un medio acuoso. Se añadió NaOH acuoso (1 M, 1,18 ml) a (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.1**) (27,82 mg) (proporción molar ácido:base 1:20). La suspensión resultante se equilibró a condiciones ambientales. La sal disódica nonahidrato se formó siete días después a través de un proceso mediado por solución. Como alternativa, la sal disódica nonahidrato se preparó suspendiendo 278,8 mg del compuesto **IB-L1-1.1** en 1,25 ml de THF mientras se calentaba a 50 °C. Se añadió NaOH acuoso (1 N, 1,5 ml, 2,2 equivalentes molares). El sólido se redisolvió por completo para producir un solución transparente, que se enfrió de forma natural a temperatura ambiente. La sal se cristalizó espontáneamente. La estructura molecular se determinó por difracción de rayos X.

20 La presente invención se refiere, en parte, a un sal disódica cristalina tetrahidrato.

25 En algunas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$  y  $29,5\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$  y  $29,5\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionado entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$  y  $29,5\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

30 En algunas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$ ,  $29,5\pm 0,2$  y  $34,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$ ,  $29,5\pm 0,2$  y  $34,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $12,1\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $14,4\pm 0,2$ ,  $17,0\pm 0,2$ ,  $17,5\pm 0,2$ ,  $20,9\pm 0,2$ ,  $21,6\pm 0,2$ ,  $25,0\pm 0,2$ ,  $29,5\pm 0,2$  y  $34,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

35 En algunas realizaciones, la sal disódica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 2. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 2 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 4,81 (100), 12,07 (7), 14,01 (27), 14,41 (8), 16,96 (18), 17,53 (11), 20,87 (18), 21,58 (22), 24,99 (11), 29,47 (9) y 34,20 (9).

45 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal disódica tetrahidrato suspendiendo la sal disódica nonahidrato en un disolvente orgánico (por ejemplo, etanol, 1-propanol o 2-propanol).

50 **G2. Forma Cristalina de Sal dipotásica de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.**

La presente invención también se refiere, en parte, a una sal dipotásica cristalina tetrahidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

55 Los parámetros cristalográficos de celdilla unidad de la sal dipotásica tetrahidrato se determinó que eran como se indica a continuación: a es 14,5 Å, b es 10,8 Å y c es 35,8 Å (de forma más precisa, a es 14,454(14) Å, b es 10,763(14) Å y c es 35,75(4) Å); el ángulo de la celdilla es  $\beta$  98,8° (de forma más precisa,  $\beta$  es 98,82(3)°); y el volumen de la celdilla es 5499 Å<sup>3</sup> (de forma más precisa, 5499(11) Å<sup>3</sup>). La sal cristaliza en el grupo espacial C2/c.

60 En algunas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas

realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

5 En algunas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $22,4\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $22,4\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,0\pm 0,2$ ,  $11,9\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $12,6\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,  $15,0\pm 0,2$ ,  $16,5\pm 0,2$ ,  $16,7\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $20,7\pm 0,2$ ,  $20,8\pm 0,2$ ,  $21,3\pm 0,2$ ,  $22,2\pm 0,2$ ,  $22,4\pm 0,2$ ,  $24,0\pm 0,2$ ,  $26,4\pm 0,2$  y  $29,3\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

15 En algunas realizaciones, la sal dipotásica tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 4 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 5,00 (100), 11,86 (34), 12,39 (32), 12,64 (19), 13,70 (23), 15,03 (21), 16,47 (24), 16,66 (24), 17,12 (28), 20,75 (29), 20,81 (33), 21,34 (22), 22,15 (46), 22,38 (31), 24,02 (24), 26,44 (24) y 29,32 (21).

20 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal dipotásica tetrahidrato suspendiendo el compuesto **D3-L1-1,1** (261,13 mg) en THF durante 1,25 min mientras se calentaba a 50 °C. Se añadió KOH acuoso (1 N, 1,3 ml, 2,2 equivalentes molares) se añadió. El sólido se disolvió por completo para producir una suspensión transparente, que se enfrió de forma natural a temperatura ambiente. La cristalización ocurrió durante el proceso de evaporación lenta.

25 **G3. Forma Cristalina de Sal Monopotásica de (E)-N-(4-(3-terc-butyl-5-(2,4-diaro-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.**

30 La presente invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de sal monopotásica de (E)-N-(4-(3-terc-butyl-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida, concretamente las formas cristalina trihidrato y dihidrato que se describen a continuación.

35 La presente invención se refiere, en parte, a una sal monopotásica trihidrato. Los parámetros cristalográficos de celdilla unidad de la sal monopotásica cristalina trihidrato se determinó que eran como se indica a continuación: a es 9,0 Å, b es 8,3 Å y c es 18,6 Å (de forma más precisa, a es 9,0393(16) Å, b es 8,3332(15) Å y c es 18,582(3) Å); los ángulos de la celdilla son  $\alpha$  -80,5°,  $\beta$  -85,1° y  $\gamma$  -80,5° (de forma más precisa,  $\alpha$  es 80,511(2)°,  $\beta$  es 85,134(3)°, y  $\gamma$  es 80,531(2)°); y el volumen de la celdilla es 1359 Å<sup>3</sup> (de forma más precisa, 1359,3(4) Å<sup>3</sup>). La sal cristaliza en el grupo espacial P-1.

40 En algunas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

45 En algunas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,9\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

50 En algunas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $13,6\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que

comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $4,8\pm 0,2$ ,  $10,8\pm 0,2$ ,  $11,3\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $15,3\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $21,2\pm 0,2$ ,  $21,7\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$  y  $23,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

En algunas realizaciones, la sal monopotásica trihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 5. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 5 (y sus intensidades) son como se indican a continuación:  $4,83(60)$ ,  $10,79(100)$ ,  $11,31(22)$ ,  $13,42(41)$ ,  $13,59(18)$ ,  $15,32(21)$ ,  $16,90(38)$ ,  $21,24(22)$ ,  $21,68(20)$ ,  $21,68(21)$ ,  $22,15(22)$ ,  $22,55(29)$ ,  $22,63(23)$  y  $23,02(27)$ .

La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal monopotásica trihidrato. Ésta se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L11.1** (108,81 mg) en 0,4 ml de THF mientras se calentaba a aproximadamente  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió una solución acuosa de KOH (1 N, 0,278 ml, 1,2 equivalentes molares). El sólido se disolvió por completo para producir una solución transparente. Se añadieron 1,6 ml adicionales de THF a la solución, que después se enfrió de forma natural a temperatura ambiente y se observó cristalización. Como alternativa, la sal monopotásica trihidrato se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L11.1** (343,89 mg) en 1,0 ml de THF mientras se calentaba  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Se añadió KOH acuoso (1 N, 0,878 ml, 1,2 equivalentes molares). El sólido se disolvió por completo para producir una solución transparente. Se añadió gota a gota etanol a la solución a un volumen total de 4,0 ml. Después, la solución se enfrió de forma natural a temperatura ambiente y se observó cristalización.

La presente invención se refiere, en parte, a una sal monopotásica dihidrato.

En algunas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$  y  $19,7\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en grados  $2\theta$ .

En algunas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $19,2\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$  y  $29,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $19,2\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$  y  $29,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $8,8\pm 0,2$ ,  $12,4\pm 0,2$ ,  $14,0\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $19,2\pm 0,2$ ,  $19,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$  y  $29,2\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

En algunas realizaciones, la sal monopotásica dihidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 6. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 6 (y sus intensidades) son como se indican a continuación:  $7,68(19)$ ,  $8,83(100)$ ,  $12,40(7)$ ,  $13,97(10)$ ,  $16,12(25)$ ,  $17,75(9)$ ,  $19,22(12)$ ,  $19,73(40)$ ,  $23,05(9)$  y  $29,21(7)$ .

La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal monopotásica dihidrato. Ésta se preparó suspendiendo la sal monopotásica trihidrato en medios de actividad acuosa baja, tales como una mezcla etanol/ $\text{H}_2\text{O}$  (50/1 v/v). Como alternativa, la sal monopotásica dihidrato se preparó disolviendo trihidrato potásico sólido (1,8 g) en 36 ml de IPA y 4 ml de agua a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . La solución resultante se enfrió a  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Después, la solución se sembró con 7,5 mg de cristales dihidrato a  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  y se mantuvo a  $55\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 1 h. Después, se añadió heptano (36 ml) durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  y la filtración produjo un material que contenía ambos cristales di- y tri-hidrato. Después, el sólido se suspendió de nuevo en 20 ml de EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  10:1 v/v a  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h y después a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 5 h. Después, la suspensión se mezcló a  $25\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 días adicionales, se enfrió a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 3 h y se mantuvo a esta temperatura durante 2 h. Los cristales resultantes se filtraron y se secó al aire en un embudo de filtración durante 1 h para dar un dihidrato. La sal monopotásica dihidrato también se preparó suspendiendo una mezcla de cristales dihidrato y trihidrato en EtOH/ $\text{H}_2\text{O}$  10:1 v/v a  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$  durante 2 días. El contenido de potasio se confirmó por cromatografía iónica.

**G4. Forma Cristalina de la Sal Potásica 1/7 de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.**

La presente invención también se refiere, en parte, a una forma cristalina de la sal potásica 1/7 de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxiestiril)fenil)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $8,3\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,6\pm 0,2$ ,  $11,4\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,

- 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2 y 22,9±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2 y 22,9±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2 y 22,9±0,2 grados 2θ.
- En algunas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2 y 25,1±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2 y 25,1±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,7±0,2, 8,3±0,2, 10,1±0,2, 10,6±0,2, 11,4±0,2, 12,0±0,2, 13,4±0,2, 15,6±0,2, 16,3±0,2, 16,7±0,2, 17,2±0,2, 18,3±0,2, 18,8±0,2, 19,4±0,2, 19,9±0,2, 20,2±0,2, 20,5±0,2, 20,8±0,2, 21,2±0,2, 22,1±0,2, 22,9±0,2, 24,3±0,2, 24,9±0,2 y 25,1±0,2 grados 2θ.
- En algunas realizaciones, la sal potásica 1/7 tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 8. Los valores de 2θ para los picos en la Figura 8 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 7,71(19), 8,33(34), 10,10(100), 10,66(29), 11,39(27), 12,04(22), 13,39(39), 15,56(41), 16,27(62), 16,69(70), 17,22(59), 18,31(18), 18,78(47), 19,44(36), 19,89(28), 20,19(33), 20,54(87), 20,80(33), 21,15(47), 22,05(24), 22,82(67), 24,32(22), 24,87 (22) y 25,07(33).
- La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal potásica 1/7. Ésta se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L1-1.1** (2 g) en 6 ml de THF a 50 °C. Se añadió un equivalente molar de KOH disuelto en 4,3 ml de agua y la mezcla de reacción se calentó a 65 °C para disolver todos los sólidos. Después, la solución se enfrió a temperatura ambiente durante 2 h y tuvo lugar la cristalización espontánea. Después, la suspensión se enfrió a 5 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 2 h. Los cristales de color amarillo pálido se filtraron y se secaron al aire durante 24 h en condiciones ambientales. El contenido de potasio se determinó por cromatografía iónica.
- G5. Forma Cristalina de la Sal Tetrahidrato Monodietilamina de (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.**
- La presente invención también se refiere, en parte, a la sal tetrahidrato monodietilamina cristalina (E)-N-(4-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.
- En algunas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ.
- En algunas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 9,5±0,2, 10,0±0,2, 11,8±0,2, 12,1±0,2, 14,4±0,2, 16,8±0,2, 17,6±0,2, 19,4±0,2, 19,8±0,2, 20,8±0,2, 21,4±0,2, 21,8±0,2, 21,9±0,2 y 29,8±0,2 grados 2θ.
- En algunas realizaciones, la sal modietilamina tetrahidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo

sustancialmente como se muestra en la Figura 9. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 9 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 9,45(100), 9,97(31), 11,85(67), 12,09(16), 14,38(22), 16,80(9), 17,59(10), 19,39(8), 19,83 (21), 20,85 (25), 21,37 (12), 21,75 (34), 21,87(8) y 29,78(7).

5 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar la sal modietilamina tetrahidrato. Ésta se preparó en un medio acuoso. El compuesto **IB-L1-1.1** se añadió lentamente a 500  $\mu\text{l}$  de dietilamina 1 M hasta que no pudo disolverse más sólido en la solución. Después, la solución se evaporó lentamente a temperatura ambiente y la sal se cristalizó 2 días después. Como alternativa, la sal modietilamina tetrahidrato se preparó suspendiendo 64,15 mg del compuesto **IB-L1-1.1** en 400  $\mu\text{l}$  de dietilamina 1 M mientras se calentaba a 50 °C. Se  
10 añadieron aproximadamente 5 gotas de THF (-20  $\mu\text{l}$ ). El sólido se disolvió por completo después de la adición para producir una solución transparente. Después, la solución se evaporó a temperatura ambiente y la sal se cristalizó 4 días después. La estequiometría de la sal por  $^1\text{H}$  RMN de solución.

15 **G6. Formas Cristalinas de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.1**).**

La presente invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.1**), concretamente los  
20 polimorfos verdaderos (patrón A, patrón B, patrón C y patrón D) e hidrato (patrón AH, patrón BH, patrón CH y patrón DH) formas cristalinas que se describen a continuación.

**G6A. Polimorfos Verdaderos de **IB-L1-1.1**.**

25 La presente invención se refiere, en parte, a (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón cristalino A.

En algunas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  
30 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el patrón polimorfo A patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ .

35 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,0 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 18,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,2 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 23,8 $\pm$ 0,2, 26,0 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o  
40 más picos seleccionados entre el grupo que consiste en que consiste en 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,0 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 18,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,2 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 23,8 $\pm$ 0,2, 26,0 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,8 $\pm$ 0,2, 9,9 $\pm$ 0,2, 11,8 $\pm$ 0,2, 12,4 $\pm$ 0,2, 14,0 $\pm$ 0,2, 14,5 $\pm$ 0,2, 15,3 $\pm$ 0,2, 18,5 $\pm$ 0,2, 18,8 $\pm$ 0,2, 22,2 $\pm$ 0,2, 22,7 $\pm$ 0,2, 23,8 $\pm$ 0,2, 26,0 $\pm$ 0,2 y 29,2 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ .

45 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 11. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 11 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 5,85 (28), 9,88 (51), 11,79(73), 12,38 (56), 14,03 (38), 14,45 (100), 15,27(29), 18,52(39), 18,80(47), 22,24(40), 22,72(77), 23,76(39), 25,98(22) y 29,21(64).

50 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar patrón polimorfo A. El patrón polimorfo A se preparó como se describe en el Ejemplo E a continuación.

55 La presente invención se refiere, en parte, a (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón cristalino B.

En algunas realizaciones, el patrón polimorfo B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 11,5 $\pm$ 0,2, 13,3 $\pm$ 0,2, 15,4 $\pm$ 0,2, 16,4 $\pm$ 0,2, 17,1 $\pm$ 0,2, 18,6 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 21,6 $\pm$ 0,2, 22,4 $\pm$ 0,2, 24,0 $\pm$ 0,2, 26,8 $\pm$ 0,2 y 29,0 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En algunas de dichas  
60 realizaciones, el patrón polimorfo B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 11,5 $\pm$ 0,2, 13,3 $\pm$ 0,2, 15,4 $\pm$ 0,2, 16,4 $\pm$ 0,2, 17,1 $\pm$ 0,2, 18,6 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 21,6 $\pm$ 0,2, 22,4 $\pm$ 0,2, 24,0 $\pm$ 0,2, 26,8 $\pm$ 0,2 y 29,0 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el patrón polimorfo B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 11,5 $\pm$ 0,2, 13,3 $\pm$ 0,2, 15,4 $\pm$ 0,2, 16,4 $\pm$ 0,2, 17,1 $\pm$ 0,2, 18,6 $\pm$ 0,2, 19,4 $\pm$ 0,2, 20,4 $\pm$ 0,2, 21,6 $\pm$ 0,2, 22,4 $\pm$ 0,2, 24,0 $\pm$ 0,2, 26,8 $\pm$ 0,2 y 29,0 $\pm$ 0,2 grados  $2\theta$ .

5 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 13. Los valores  $2\theta$  para los picos en la Figura 13 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 11,52(71), 13,30(87), 15,37(100), 16,42 (60), 17,13(69), 18,60 (97), 19,37(56), 20,40(62), 21,55 (55), 22,41(39), 23,99 (33), 26,81 (31) y 28,98 (50).

La presente invención se refiere, en parte, a (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón cristalino C.

10 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $16,2\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,0\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$  y  $27,6\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el patrón polimorfo C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionado entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,6\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $16,2\pm 0,2$ ,

15  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,0\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$  y  $27,6\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el patrón polimorfo C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $7,7\pm 0,2$ ,  $10,1\pm 0,2$ ,  $10,6\pm 0,2$ ,  $12,0\pm 0,2$ ,  $13,4\pm 0,2$ ,  $16,2\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $20,5\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,0\pm 0,2$ ,  $22,6\pm 0,2$ ,  $24,3\pm 0,2$  y  $27,6\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

20 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 14. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 14 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 7,69 (27), 10,13 (27), 10,64(49), 12,01 (31), 13,39(33), 16,25(91), 19,44(46), 20,49(100), 21,40(35), 22,03(37), 22,60(30), 24,32(23) y 27,55(27).

25 La presente invención se refiere, en parte, a (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón cristalino D.

30 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,8\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,8\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otra de dichas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,8\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,

35  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

40 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,8\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $20,1\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,9\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $20,1\pm 0,2$ ,  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,8\pm 0,2$ ,  $10,7\pm 0,2$ ,  $11,2\pm 0,2$ ,  $15,2\pm 0,2$ ,  $16,1\pm 0,2$ ,  $16,9\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $19,9\pm 0,2$ ,  $20,1\pm 0,2$ ,

45  $22,1\pm 0,2$ ,  $24,7\pm 0,2$  y  $26,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .

50 En algunas realizaciones, el patrón polimorfo D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 15. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 15 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 5,81(24), 10,70(91), 11,23(60), 15,17(28), 16,10(48), 16,89(100), 17,10(42), 19,88(81), 20,12(100), 22,12(59), 24,72(37) y 25,91(24).

La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar los patrones polimorfos B, C, y D calentando el patrón polimorfo A a aproximadamente 160, aproximadamente 225 y aproximadamente 268 °C, respectivamente, usando DSC.

55 **G6B. Hidratos de IB-L1-1.1.**

La presente invención también se refiere, en parte, a hidratos del compuesto **IB-L1-1.1**, concretamente hidratos A, B, C, D y E que se describen a continuación.

60 La presente invención se refiere, en parte, a un hidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-buti)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón A.

65 En algunas realizaciones, el patrón A de hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $5,1\pm 0,2$ ,  $7,9\pm 0,2$ ,  $9,5\pm 0,2$ ,  $10,3\pm 0,2$ ,  $13,7\pm 0,2$ ,

- 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2 y 28,4±0,2 grados 2θ. En alguna de dichas realizaciones, el patrón A de hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,1±0,2, 7,9±0,2, 9,5±0,2, 10,3±0,2, 13,7±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2 y 28,4±0,2 grados 2θ. En otra de dichas realizaciones, el patrón A de hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,1±0,2, 7,9±0,2, 9,5±0,2, 10,3±0,2, 13,7±0,2, 16,5±0,2, 17,1±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 20,7±0,2, 21,3±0,2, 21,6±0,2, 25,8±0,2, 26,8±0,2 y 28,4±0,2 grados 2θ.
- 10 En algunas realizaciones, el patrón A de hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 16. Los valores de 2θ para los picos en la Figura 16 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 5,13 (13), 7,87(80), 9,45(100), 10,29(60), 13,7 (28), 16,54(30), 17,07(17), 17,51(40), 18,80(99), 19,18(74), 20,69(21), 21,25(21), 21,63 (23), 25,85(32), 26,81(20) y 28,35(27).
- 15 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar el patrón A de hidrato suspendiendo el patrón polimorfo A (descrito anteriormente) en acetato de etilo. El patrón de hidrato A recuperado contenía ~1 molécula de agua por molécula del compuesto **IB-L1-1.1**.
- 20 La presente invención también se refiere, en parte, a un hidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón B.
- 25 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ. En otra de dichas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ.
- 30 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,3±0,2, 7,7±0,2, 10,4±0,2, 12,7±0,2, 13,3±0,2, 13,5±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,5±0,2, 18,6±0,2, 18,9±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 24,0±0,2, 26,8±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ.
- 35 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 18. Los valores de 2θ para los picos en la Figura 18 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 6,31(7), 7,72(14), 10,45(24), 12,67(26), 13,30(88), 13,50(44), 14,89(70), 15,40(100), 16,43(43), 18,46(47), 18,63(86), 18,91(26), 19,42(33), 22,52(47), 23,52(44), 24,02(20), 26,82(40) y 28,97 (49).
- 45 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar el hidrato de patrón B suspendiendo el patrón polimorfo A (descrito anteriormente) en acetonitrilo/agua (9/1 v/v). El hidrato recuperado de patrón B contiene ~0,7 moléculas de agua por moléculas del compuesto **IB-L1-1.1**.
- 50 La presente invención también se refiere, en parte, a un hidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón C.
- 55 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ. En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2, y 29,0±0,2 grados 2θ. En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 10,5±0,2, 13,3±0,2, 14,9±0,2, 15,4±0,2, 16,4±0,2, 18,6±0,2, 19,0±0,2, 19,4±0,2, 22,5±0,2, 23,5±0,2, 26,9±0,2 y 29,0±0,2 grados 2θ.
- 60
- 65

- En algunas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $10,5\pm 0,2$ ,  $13,3\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $18,6\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $23,5\pm 0,2$ ,  $26,9\pm 0,2$  y  $29,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $10,5\pm 0,2$ ,  $13,3\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $18,6\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $23,5\pm 0,2$ ,  $26,9\pm 0,2$  y  $29,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $10,5\pm 0,2$ ,  $13,3\pm 0,2$ ,  $13,5\pm 0,2$ ,  $14,9\pm 0,2$ ,  $15,4\pm 0,2$ ,  $16,4\pm 0,2$ ,  $18,6\pm 0,2$ ,  $19,0\pm 0,2$ ,  $19,4\pm 0,2$ ,  $22,5\pm 0,2$ ,  $23,5\pm 0,2$ ,  $26,9\pm 0,2$  y  $29,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .
- En algunas realizaciones, el hidrato de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 20. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 20 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 10,47(21), 13,31(56), 13,49(31), 14,91(28), 15,40(86), 16,43(48), 18,61 (100), 18,96(20), 19,44(19), 22,55(26), 23,54(39), 26,84(29) y 28,99 (54).
- La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar el hidrato de patrón C suspendiendo el patrón polimorfo A (descrito anteriormente) en agua. El hidrato de patrón C recuperado contiene ~1 molécula de agua por molécula del compuesto **IB-L1-1.1**.
- La presente invención también se refiere, en parte, a un hidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón a D.
- Los parámetros cristalográficos de celdilla unidad de la sal hidrato de patrón D se determinó que eran como se indica a continuación: a es 17,8 Å, b es 9,6 Å y c es 27,0 Å (de forma más precisa, a es 17,783(2) Å, b es 9,5651 (12) Å y c es 27,014(4)Å); el ángulo de la celdilla es:  $\beta$  -93,3° (de forma más precisa,  $\beta$  es 93,256(2)°); y el volumen de la celdilla es 4588 Å<sup>3</sup> (de forma más precisa, 4587,5(10) Å<sup>3</sup>). La sal cristaliza en el grupo espacial C2/c.
- En algunas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .
- En algunas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $12,5\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $22,8\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $12,5\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $22,8\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en  $6,6\pm 0,2$ ,  $10,0\pm 0,2$ ,  $10,5\pm 0,2$ ,  $11,1\pm 0,2$ ,  $11,6\pm 0,2$ ,  $12,2\pm 0,2$ ,  $12,5\pm 0,2$ ,  $14,2\pm 0,2$ ,  $16,6\pm 0,2$ ,  $17,1\pm 0,2$ ,  $17,7\pm 0,2$ ,  $18,5\pm 0,2$ ,  $18,8\pm 0,2$ ,  $19,3\pm 0,2$ ,  $21,4\pm 0,2$ ,  $22,7\pm 0,2$ ,  $22,8\pm 0,2$ ,  $23,1\pm 0,2$ ,  $23,6\pm 0,2$ ,  $24,6\pm 0,2$ ,  $24,9\pm 0,2$ ,  $25,2\pm 0,2$ ,  $27,2\pm 0,2$ ,  $29,1\pm 0,2$  y  $31,0\pm 0,2$  grados  $2\theta$ .
- En algunas realizaciones, el hidrato de patrón D tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 22. Los valores de  $2\theta$  para los picos en la Figura 22 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 6,55(10), 9,96(12), 10,51(37), 11,09(31), 11,62(100), 12,24(44), 12,54(40), 14,22(15), 16,62(68), 17,07(22), 17,77(21), 18,52(82), 18,84(47), 19,30(63), 21,45(34), 22,67(30), 22,80(34), 23,08(20), 23,57(58), 24,63(73), 24,88(26), 25,24(21), 27,23(36), 29,06(41) y 31,04 (21).
- La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar el hidrato de patrón D. Éste se preparó suspendiendo el patrón polimorfo A (descrito anteriormente) en etanol. Como alternativa, se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L1-1.1** (103,03 mg) en 400 µl de THF mientras se calentaba a aproximadamente 55 °C. Se añadió NaOH acuoso (1 M, 264 µl, 1,2 equivalentes molares). El sólido se disolvió por completo para producir una solución transparente. Se añadió etanol (1,6 ml) a la solución. La solución se dejó enfriar de forma natural a temperatura ambiente. Los cristales se suspendieron durante el proceso de evaporación lenta. Aunque pareció que

la red podía acomodar como mucho 0,5 moléculas de agua por molécula del compuesto **IB-LI-1.1**, el hidrato de patrón D recuperado contenía ~0,2 moléculas de agua por molécula del compuesto **IB-LI-1.1**.

5 La presente invención también se refiere, en parte, a un hidrato de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida de patrón E.

10 Los parámetros cristalográficos de celdilla unidad de la sal disódica cristalina hidrato de patrón E se determinó que eran como se indica a continuación: a es 9,5 Å, b es 14,5 Å y c es 17,3 Å (de forma más precisa, a es 9,462(2) Å, b es 14,462(3) Å y c es 17,281 (4) Å); los ángulos de las celdillas son:  $\alpha$  -84,9°,  $\beta$  -80,8° y  $\gamma$  -81,8° (de forma más precisa,  $\alpha$  es 84,863(4)°,  $\beta$  es 80,760(4)° y  $\gamma$  es 81,751 (4)°; y el volumen de la celdilla es 2304 Å<sup>3</sup> (de forma más precisa, 2304,4(9) Å<sup>3</sup>). La sal cristaliza en el grupo espacial P-1.

15 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ .

25 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ . En algunas de dichas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ . En otras de dichas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,8±0,2, 10,2±0,2, 10,4±0,2, 10,7±0,2, 12,1±0,2, 16,3±0,2, 19,7±0,2, 20,9±0,2, 21,8±0,2, 24,5±0,2 y 28,0±0,2 grados 2 $\theta$ .

30 En algunas realizaciones, el hidrato de patrón E tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 23. Los valores de 2 $\theta$  para los picos en la Figura 23 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 6,19(6), 7,81(18), 10,17(13), 10,40(14), 10,68(39), 12,06(20), 16,29(78), 19,72(32), 20,88 (100), 21,77(27), 24,52(25) y 28,01 (27).

35 La presente invención también se refiere, en parte, a un proceso para preparar el hidrato de patrón E. Éste se preparó suspendiendo el compuesto **IB-LI-1.1** (56,76 mg) en 200  $\mu$ l THF mientras se calentaba. Se añadió NaOH acuoso (1 M, 146  $\mu$ l, 1,2 equivalentes molares), que produjeron una solución transparente. Se añadió etanol (800  $\mu$ l) se añadió a la solución. La solución se dejó enfriar de forma natural a temperatura ambiente. Los cristales se formaron durante el proceso de evaporación lenta. Aunque parece que la red podía acomodar como mucho una molécula de agua por molécula del compuesto **IB-LI-1.1**, el hidrato de patrón D recuperado contenía ~0,25 agua moléculas de agua por molécula del compuesto **IB-LI-1.1**.

#### 45 **H. Composiciones**

50 La presente invención también se refiere, en parte, a composiciones que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención (incluyendo los compuestos cristalinos y las sales descritos en la sección G anterior). En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una o más formas cristalinas sustancialmente en fase pura (compuestos/sales/solvatos/hidratos) descritos en la sección G anterior. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

55 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Dichos agentes terapéuticos pueden ser, pero no necesariamente, inhibidores adicionales del VHC.

60 La composición preferida depende del método de administración y típicamente comprende uno o más transportadores, adyuvantes y/o vehículos farmacéuticamente aceptables (en su conjunto denominados "excipientes"). La formulación de fármacos se describe en general, por ejemplo, en Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Formulation of drugs is generally discussed in, for example, Hoover, J., Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

65 Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas de dosificación sólidas, los compuestos o sales se combinan habitualmente con

uno o más excipientes. Si se administran por vía oral, los compuestos o sales pueden mezclarse, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, almidón en polvo, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres de alquil celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio de ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona y/o alcohol de polivinilo, y después se comprimen o encapsulan para administración conveniente. Dichas cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, ya que pueden proporcionarse, por ejemplo, en una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetil celulosa. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponantes, tales como citrato de sodio o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio.

Los comprimidos y píldoras adicionalmente pueden prepararse con recubrimientos entéricos.

Las formas de dosificación líquida para administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables (incluyendo tanto emulsiones de aceite en agua como de agua en aceite), soluciones (incluyendo tanto soluciones acuosas como no acuosas), suspensiones (incluyendo tanto suspensiones acuosas como no acuosas), jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica (por ejemplo, agua). Dichas composiciones también pueden comprender, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, de suspensión, saporíferos (por ejemplo, edulcorantes) y/o perfumantes.

La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales e infusión. Las preparaciones inyectables (por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles) pueden formularse de acuerdo con la técnica conocida usando agentes de dispersión, humectantes y/o agentes de suspensión adecuados. Los vehículos y disolventes aceptables incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites suaves no volátiles (por ejemplo, mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), dimetil acetamida, tensioactivos (por ejemplo, detergentes iónicos y no iónicos) y/o polietilenglicoles.

Las formulaciones para administración parenteral pueden, por ejemplo, prepararse a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los excipientes mencionados para su uso en las formulaciones para administración oral. Un compuesto o sal de la invención puede disolverse en agua, polietilenglicol, propilenglicol, etanol, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón, aceite de cacahuete, aceite de sésamo, alcohol bencílico, cloruro de sodio y/o diversos hampones. El pH puede ajustarse, si fuera necesario, con un ácido, base o tampón adecuado.

Los supositorios para administración rectal pueden prepararse, por ejemplo, mezclando un compuesto o sal de la invención con un excipiente no irritante adecuado que es sólido a temperaturas normales, pero líquido a la temperatura rectal y que por lo tanto se fusionará en el recto para liberar el fármaco. Los excipientes adecuados incluyen, por ejemplo, manteca de cacao; mono-, di- o triglicéridos sintéticos, ácidos grasos y/o polietilenglicoles.

La administración tópica incluye el uso de administración transdérmica, tal como parches transdérmicos o dispositivos por iontoforésis.

También pueden usarse otros excipientes y modos de administración conocidos en la técnica farmacéutica.

Los solicitantes de la invención han descubierto que algunos compuestos **I-L1** en los que **R<sup>6</sup>** y el feniluracilo están en posición trans con respecto al doble enlace, cuando en solución, tienden a convertirse en el isómero cis correspondiente después de exposición a la luz; por lo tanto, puede ser deseable almacenar dichas soluciones en condiciones que reduzcan la exposición lumínica (por ejemplo, en un frasco de ámbar o en un lugar oscuro).

La dosis diaria total preferida del compuesto o sal (administrada en dosis sencillas o divididas) es típicamente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 100 mg/kg, más preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 30 mg/kg, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg (es decir, mg del compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener dichas cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto o sal se repetirá varias veces. Las dosis múltiples por día típicamente pueden usarse para aumentar la dosis diaria total si se desea.

Los factores que influyen en el régimen de dosificación preferido incluyen el tipo, edad, peso, sexo, dieta y afección del paciente; la gravedad de la afección patológica; la vía de administración; las ponderaciones farmacológicas, tales como la actividad, eficacia, farmacocinética y perfiles toxicológicos del compuesto o sal particular usado; tanto si se utiliza un sistema de suministro farmacológico y tanto si el compuesto o sal se administra como parte de una combinación farmacológica. Por lo tanto, el régimen de dosificación realmente empleado puede variar ampliamente, y por lo tanto, puede obtenerse del régimen de dosificación preferido expuesto anteriormente.

#### *I. Kits*

Esta invención también se refiere, en parte, a un kit que comprende uno o más compuestos y/o sales de la

invención. El kit puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales y/o instrucciones para, por ejemplo, el uso de kit.

#### J. Métodos de Uso

5 Esta invención también se refiere, en parte, a un método para inhibir la replicación de un virus de ARN que comprende exponer el virus a uno o más compuestos y/o sales de esta invención *in vitro*. La replicación del virus de ARN se inhibe *in vitro*. Esta invención también se refiere, en parte, a los compuestos y/o sales de la invención para su uso en la inhibición de la replicación del virus de ARN *in vivo*. En algunas realizaciones, el virus de ARN, cuya replicación va a inhibirse, es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo. En algunas de dichas realizaciones, el virus de ARN cuya replicación va a inhibirse es un virus de la familia *Flaviviridae*. En algunas de dichas realizaciones, el virus de ARN cuya replicación va a inhibirse es el VHC.

15 La presente invención también se refiere, en parte, a un método para inhibir la ARN polimerasa del VHC *in vitro*. El método comprende exponer la polimerasa con uno o más compuestos y/o sales de esta invención.

20 En algunas realizaciones, la actividad de la ARN polimerasa del VHC se inhibe *in vitro*. Esta invención también se refiere, en parte, a los compuestos y/o sales de la invención para su uso inhibiendo la actividad de la ARN polimerasa del VHC *in vivo*.

25 El término "inhibir" significa la reducción del nivel de actividad de la ARN polimerasa del VHC/replicación del virus de ARN *in vivo* o *in vitro*. Por ejemplo, si un compuesto/sal de la invención reduce el nivel de replicación del virus de ARN al menos aproximadamente un 10% en comparación con el nivel de replicación del virus de ARN antes de exponer el virus al compuesto/sal, entonces el compuesto/sal inhibe la replicación del virus de ARN. En algunas realizaciones, el compuesto/sal puede inhibir la replicación del virus de ARN al menos aproximadamente un 20%, al menos aproximadamente un 30%, al menos aproximadamente un 40%, al menos aproximadamente un 50%, al menos aproximadamente un 60%, al menos aproximadamente un 70%, al menos aproximadamente un 80%, al menos aproximadamente un 90% o al menos aproximadamente un 95%.

30 Esta invención también se refiere, en parte, a los compuestos y/o sales de la invención para su uso en el método para el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse inhibiendo la ARN polimerasa del VHC. Por lo tanto, esta invención también se refiere, en parte, a los compuestos y/o sales de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la hepatitis C en un animal que necesita dicho tratamiento. Estos métodos comprenden administrar al animal uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, al animal se le administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto (o compuestos) y/o sal (o sales). "Tratamiento" significa mejora, supresión, eliminación, prevención, reducción del riesgo de, y/o retrasar la aparición de la enfermedad que va a tratarse. Los solicitantes de la invención desean específicamente que el término "tratamiento" incluya la administración de los compuestos y/o sales de la invención a un paciente negativo al VHC que es candidato para un trasplante de órgano. Los métodos de tratamiento son particularmente adecuados para su uso con seres humanos, pero también pueden usarse con otros animales, particularmente mamíferos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que conseguirá el objetivo de tratar la afección diana.

45 En algunas realizaciones, los métodos comprenden una terapia de combinación, en la que el compuesto (o compuestos) y/o sal (o sales) de la invención se co-administran con un segundo (o incluso un tercer, cuarto, etc.) compuesto, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico usado para tratar la hepatitis C (por ejemplo, interferón o combinación de interferón/ ribavirina o un inhibidor del VHC tal como, por ejemplo, un inhibidor de polimerasa del VHC o un inhibidor de proteasa del VHC). El compuesto (o compuestos) y/o sal (o sales) de esta invención también puede co-administrarse con agentes terapéuticos distintos de los agentes terapéuticos usados para tratar la hepatitis C (por ejemplo, agentes anti-VIH). En estas realizaciones de co-administración, el compuesto (o compuestos) y la sal (o sales) de la invención y el segundo, etc. agente (o agentes) terapéutico puede administrarse de una manera sustancialmente simultánea (por ejemplo, o con una diferencia de aproximadamente 5 minutos entre sí) de una manera secuencial o ambas. Se contempla que dichas terapias de combinación puedan incluir la administración de un agente terapéutico varias veces entre las administraciones de la otra. El periodo de tiempo entre la administración de cada agente puede variar de escasos segundos (o menos) a varias horas o días y dependerá de, por ejemplo, las propiedades de cada composición y del ingrediente activo (por ejemplo, potencia, solubilidad, biodisponibilidad, semivida y perfil cinético), así como la afección del paciente. El compuesto (o compuestos) y/o sal (o sales) de la invención y el segundo, etc. agente terapéutico también puede administrarse en una sola formulación.

60 Esta invención también se refiere, en parte, al uso de uno o más compuestos y/o sales de la invención y opcionalmente a uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para la co-administración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

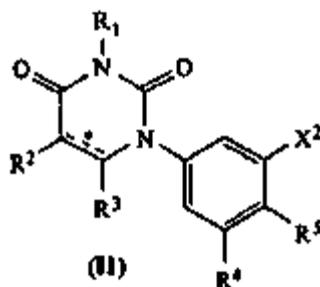
65 En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus de ARN.

En algunas realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

5 Esta invención también se refiere, en parte, a uno o más compuestos y/o sales de la invención y opcionalmente a uno o más agentes terapéuticos adicionales para su uso como un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus de ARN. En otras realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

*K. Compuestos Intermedios.*

10 También se describen compuestos intermedios, que se corresponden en estructura con la fórmula II, que pueden usarse para preparar los compuestos de la fórmula I (y sus sales) (aunque también pueden usarse algunos intermedio, justo como los compuestos de la fórmula I, como inhibidores de VHC y un experto en la materia puede determinar dichas capacidad de los compuestos de la fórmula II utilizando, por ejemplo, los métodos descritos a continuación):



15 En la fórmula II:



20  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  son como se han descrito anteriormente para los compuestos de la fórmula I; y  $X^2$  es halo.

Las diversas realizaciones para



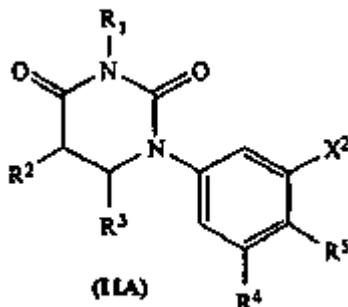
25  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  (así como sus combinaciones) descritas anteriormente se aplican a los compuestos de la fórmula II. Como para  $X^2$ , en algunas realizaciones,  $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En otras realizaciones,  $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y bromo. En otras realizaciones más,  $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y yodo. En otras realizaciones más,  $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en yodo y bromo. En otras realizaciones,  $X^2$  es flúor. En otras realizaciones adicionales,  $X^2$  es cloro. En otras realizaciones adicionales,  $X^2$  es bromo. Y en otras realizaciones adicionales más,  $X^2$  es yodo.

30 Las diversas realizaciones para

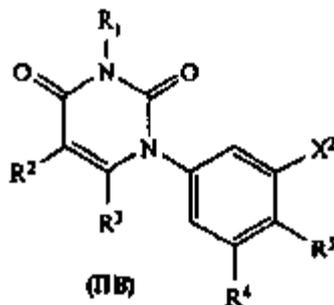


35  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $X^2$  descritas anteriormente pueden combinarse para formar diversas realizaciones de compuestos de la fórmula II y todas las realizaciones de los compuestos de la fórmula II formadas de esta manera están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. Algunas realizaciones ejemplares de los compuestos (y sales de los mismos) de la fórmula II se describen a continuación.

En algunas realizaciones, los compuestos de la fórmula II se corresponden en estructura con la fórmula IIA:



En otras realizaciones, los compuestos de la fórmula II se corresponden en estructura con la fórmula IIB:



En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula II:

- 5  $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y grupo protector de nitrógeno;  
 $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;  
 $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;  
 $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:
- 10 (a) el alquilo-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquilo y trimetilsililo, y  
 (b) el carbociclilo-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;
- 15  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo y halo; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula II:



- es un enlace doble carbono-carbono;  
 $R^1$  es hidrógeno;  
 $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;  
 25  $R^3$  es hidrógeno;  
 $R^4$  es *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y metoxi; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en bromo y yodo.

30 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula II:

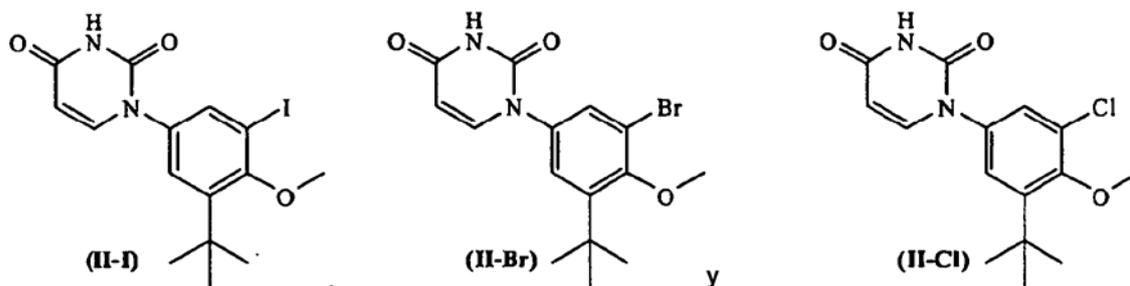
- $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;  
 $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;  
 $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;  
 35  $R^4$  es *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

40 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula II:



- es a enlace doble carbono-carbono;  
 $R^1$  es hidrógeno;  
 $R^2$  es hidrógeno;  
 $R^3$  es hidrógeno;  
 $R^4$  es *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

50 En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula II se selecciona entre el grupo que consiste en

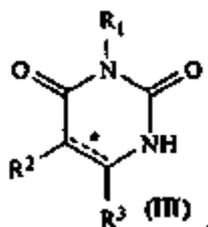


A continuación, la descripción proporciona instrucciones para la preparación de compuestos intermedios de la fórmula II (y sales de los mismos).

5

*L. Compuestos de Partida.*

A continuación también se describen compuestos de partida que se corresponden en estructura con la fórmula III que pueden usarse para preparar los compuestos de la fórmulas II y I (y sus sales):



10

En la fórmula III,  $\text{--}^{\ast}\text{--}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  son como se han descrito anteriormente para los compuestos de las fórmula I y II. Las diversas realizaciones para  $\text{--}^{\ast}\text{--}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  (así como sus combinaciones) se describen a continuación aplicadas a los compuestos de la fórmula III. Las diversas realizaciones para  $\text{--}^{\ast}\text{--}$ ,  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  descritas anteriormente pueden combinarse para formar diversas realizaciones de los compuestos de la fórmula III y todas las realizaciones de los compuestos de la fórmula III formadas de esta manera están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. Algunas realizaciones ejemplares de las realizaciones de los compuestos (y sales de los mismos) de la fórmula III se describen a continuación.

15

20 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula III:

- $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y grupo protector de nitrógeno;
- $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo; y
- $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo.

25

En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula III:

- $\text{--}^{\ast}\text{--}$  es un enlace doble carbono-carbono;
- $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno;
- $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo; y
- $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno.

30

En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula III:

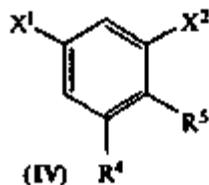
- $R^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo;
- $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo; y
- $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

35

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula III es uracilo.

40

También se describen compuestos de partida que se corresponden en estructura con la fórmula IV que pueden usarse para preparar los compuestos de las fórmulas II y I (y sus sales):



En la fórmula IV:

- 5  $R^4$ ,  $R^5$  y  $X^2$  son como se han descrito anteriormente para los compuestos de las fórmulas I y II; y  $X^1$  es halo.

10 Las diversas realizaciones para  $R^4$ ,  $R^5$  y  $X^2$  (así como sus combinaciones) descritas anteriormente se aplican a los compuestos de la fórmula IV. Como para  $X^1$ , en algunas realizaciones,  $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo. En otras realizaciones,  $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y bromo. En otras realizaciones más,  $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro y yodo. En otras realizaciones más,  $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en yodo y bromo. En otras realizaciones,  $X^1$  es flúor. En otras realizaciones adicionales,  $X^1$  es cloro. En otras realizaciones adicionales,  $X^1$  es bromo. Y en otras realizaciones adicionales más,  $X^1$  es yodo. Como para  $X^1$  y  $X^2$ , en algunas realizaciones,  $X^1$  y  $X^2$  son idénticos.

15 Las diversas realizaciones para  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y  $X^2$  descritas anteriormente pueden combinarse para formar diversas realizaciones de compuestos de la fórmula IV y todas las realizaciones de los compuestos de la fórmula III formadas de esta manera están dentro del alcance de la invención de los Solicitantes. Algunas realizaciones ejemplares de las realizaciones de los compuestos (y sales de los mismos) de fórmula IV se describen a continuación.

20 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula IV:

25  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1$ - $C_4$ , carbociclilo- $C_3$ - $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

- 30 (a) el alquilo- $C_1$ - $C_4$  está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y  
 (b) el carbociclilo- $C_3$ - $C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;

35  $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y alquiloxi;  
 $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula IV:

40  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo y metoxi;  
 $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en bromo y yodo; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en bromo y yodo.

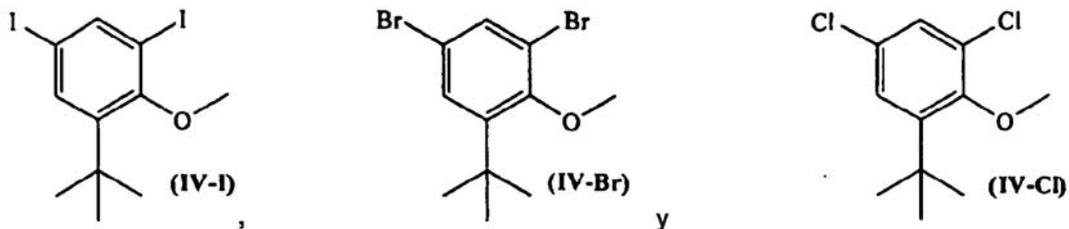
En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula IV:

45  $R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi;  
 $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

50 En algunas realizaciones de los compuestos de la fórmula IV:

55  $R^4$  es *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxi;  
 $X^1$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo; y  
 $X^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo.

En algunas realizaciones, el compuesto de la fórmula IV se selecciona entre el grupo que consiste en



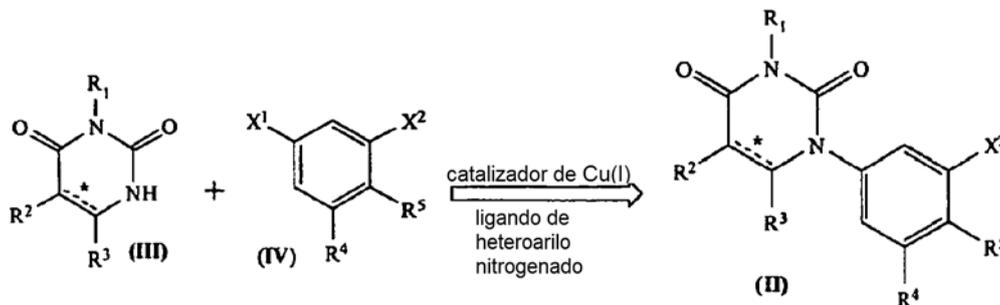
A continuación, la descripción proporciona instrucciones para la preparación de compuestos de partida de la fórmula IV (y sales de los mismos).

5

#### L. Métodos de Preparación.

También se describe un proceso para preparar compuestos de la fórmula II. El proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV en presencia de (i) catalizador de sal de cobre (I) y (ii) ligando heteroarilo nitrogenado:

10



En los procesos anteriores,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $X^1$  y  $X^2$  son como se han descrito anteriormente.

15 Los Solicitantes han descubierto que los procesos dan como resultado generalmente en la sustitución del hidrógeno N1 hidrógeno del compuesto III derivado de dando como resultado de esta manera el compuesto intermedio II. Cuando  $X^2$  en el compuesto intermedio II es cloro, bromo o yodo, entonces el compuesto II es adecuado para la reacción posterior (por ejemplo, acoplamiento de Suzuki con un éster boronáto o ácido borónico) para proporcionar compuesto de la fórmula I. En otras palabras, cuando  $X^2$  en el compuesto intermedio II es cloro, bromo o yodo, el proceso anterior es adecuado para preparar compuestos de la fórmula I también.

20

En algunas realizaciones, el compuesto III es uracilo y el compuesto IV se corresponde en estructura con un compuesto seleccionado entre el grupo que consiste en el compuesto IV-I, IV-Br y IV-Cl, dando como resultado típicamente los compuestos IV-I y IV-Br mejor rendimiento que el compuesto IV-Cl.

25

Los catalizadores de Cu(I) adecuados incluyen, por ejemplo, CuI, CuBr, CuCl,  $Cu_2O$  y  $CH_3C(O)OCu$ . En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona entre el grupo que consiste en CuI y CuBr. En algunas de dichas realizaciones, el catalizador es CuI. En otra de dichas realizaciones, el catalizador es CuBr.

30 En algunas realizaciones, el proceso se realiza en presencia de una base. En algunas de dichas realizaciones, la base es una base inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de potasio, sodio y cesio (por ejemplo,  $K_2CO_3$ ,  $K_3PO_4$ ,  $CS_2CO_3$ ,  $Na_2CO_3$ ). En algunas realizaciones, la base se selecciona entre el grupo que consiste en sal potásica y sal de cesio. En algunas de dichas realizaciones, la sal se selecciona entre el grupo que consiste en  $K_3PO_4$  y  $CS_2CO_3$ . En algunas realizaciones, la base comprende una sal potásica. En algunas de dichas realizaciones, la sal potásica es  $K_2CO_3$ . En otras de dichas realizaciones, la sal potásica es  $K_3PO_4$ . En algunas realizaciones, la base comprende una sal de cesio. En algunas de dichas realizaciones, la sal potásica es  $CS_2CO_3$ .

35

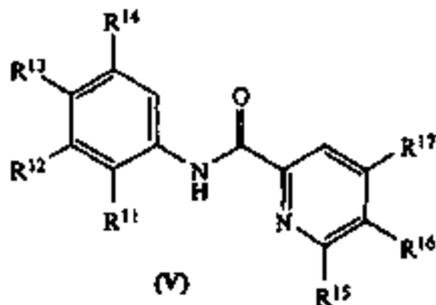
Típicamente, el proceso se realiza en presencia de un disolvente. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) y acetonitrilo (MeCN). En algunas realizaciones, el disolvente es DMSO.

40

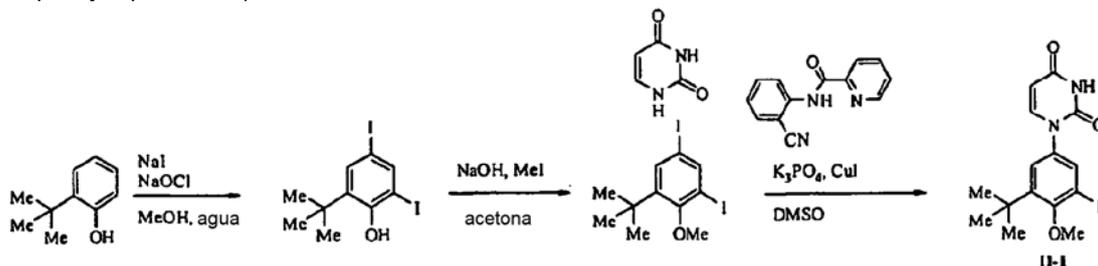
Típicamente, el proceso se realiza a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C.

45 En algunas realizaciones, el ligando heteroarilo nitrogenado comprende 8-hidroxiquinolina. En otras realizaciones, el ligando comprende 2-(2-piridil)-bencimidazol. En otras realizaciones más, el ligando comprende un compuesto de

picolina que se corresponde en estructura a la fórmula V:

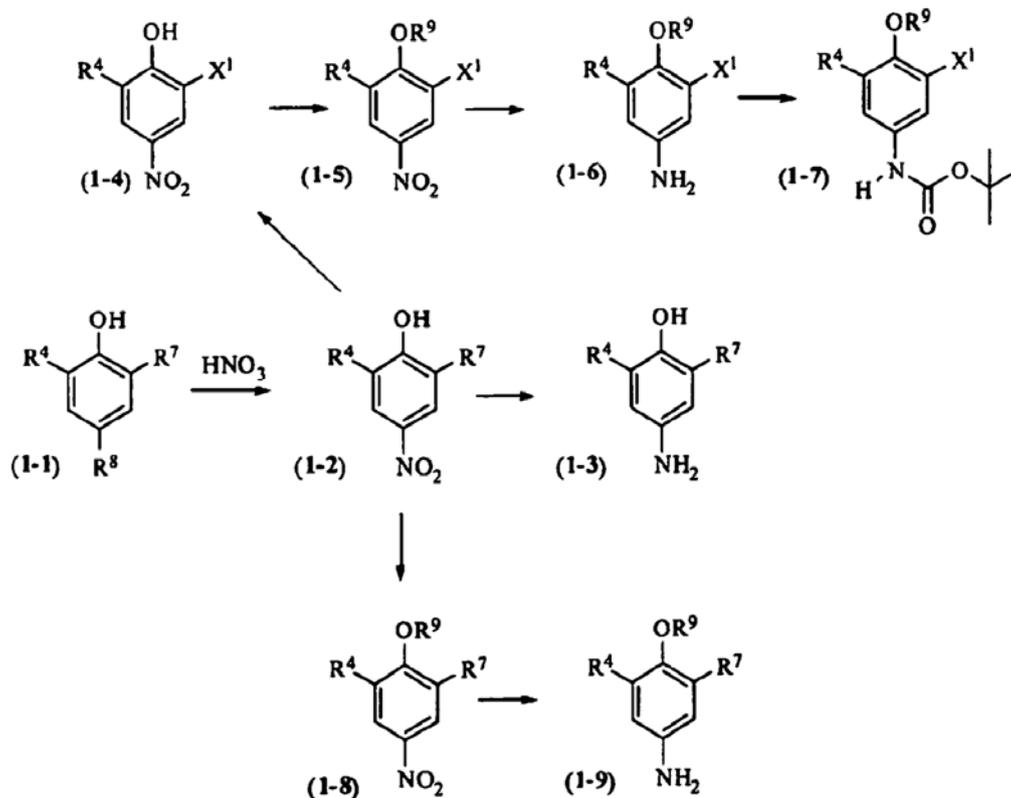


- 5 En la fórmula V,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, perfluoroalquilo- $C_{1-4}$ , alquiloxi- $C_{1-4}$ , haloalquilo- $C_{1-4}$ , cloro o ciano. En algunas realizaciones,  $R^{11}$ ,  $R^{12}$ ,  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$  y  $R^{17}$  se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro y ciano. En algunas realizaciones, el ligando de la fórmula V comprende N-(4-cianofenil)picolinamida. En otras realizaciones, el ligando de la fórmula V comprende N-(2-cianofenil)picolinamida.
- 10 En algunas realizaciones, el proceso comprende (a) preparar un compuesto de la fórmula IV; y (b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula III con un compuesto de la fórmula IV en presencia de (i) catalizador de sal de cobre (I) y (ii) ligando heteroarilo nitrogenado, opcionalmente en presencia de una base inorgánica.
- 15 El compuesto de la fórmula IV-I puede prepararse, por ejemplo, convirtiendo 2-*terc*-butilfenol en 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con NaI y NaOCl) y después convirtiendo 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol en 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con  $CH_3I$  en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaOH).



- 20 El compuesto de la fórmula IV-Br puede prepararse, por ejemplo, convirtiendo 2-*terc*-butilfenol en 2,4-dibromo-6-*terc*-butilfenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidin-2,4-diona), y después convirtiendo el 2,4-dibromo-6-*terc*-butilfenol en 1,5-dibromo-3-*terc*-butil-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con  $CH_3I$  en presencia de KOtBu).
- 25 Se proporciona información adicional sobre la preparación de compuestos de las fórmulas I y II (y sus sales) en la descripción general y/o ejemplos de síntesis específicos a continuación. A continuación, en la descripción,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ , L,  $R^A$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$ ,  $R^K$ ,  $X^1$  y  $X^2$  tienen el significado descrito anteriormente a menos que se indique lo contrario.

Esquema 1



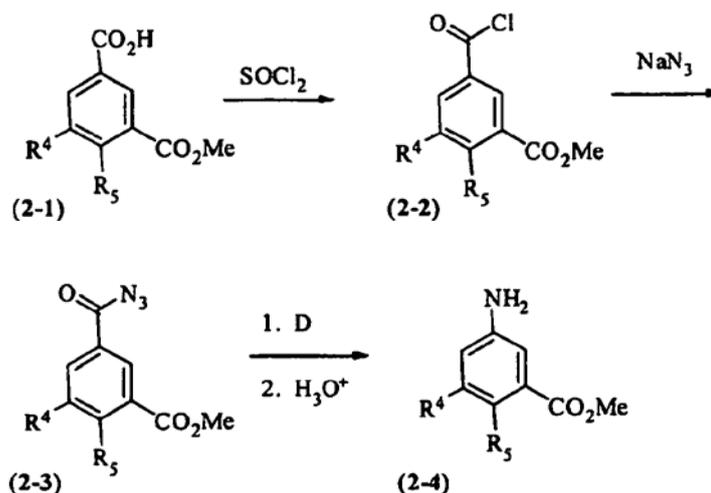
- El compuesto (1-1), en el que  $R^7$  es, por ejemplo, hidrógeno o  $-CO_2Me$  y  $R^8$  es, por ejemplo, hidrógeno o t-butilo, puede tratarse con ácido nítrico en disolventes, tales como, por ejemplo, ácido acético o agua en un intervalo de temperatura de aproximadamente 0 a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 5 h para proporcionar el compuesto (1-2). Después, el compuesto (1-2) puede reducirse usando condiciones conocidas para los expertos en la materia para formar la anilina correspondiente (1-3). Las condiciones típicas para esta reducción incluyen usar hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahydrofurano, acetato de etilo, etanol o hexano a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Dependiendo de los grupos funcionales presentes, un procedimiento de reducción alternativo puede ser más adecuado, tal como, por ejemplo, usar polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido a temperaturas de reflujo en una mezcla de disolventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y/o tetrahydrofurano durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Otro conjunto de condiciones de reducción incluye el uso de borohidruro sódico en una mezcla de disolventes, tales como, por ejemplo, agua y tetrahydrofurano. Otro conjunto de condiciones de reducción más incluye el uso de cloruro de estaño (II) en presencia de ácido clorhídrico en disolventes, tales como, por ejemplo, agua y metanol o mezclas de los mismos.
- El compuesto (1-2) puede modificarse antes de la reducción. Por ejemplo, el tratamiento del compuesto (1-2), en el que  $R^7$  es hidrógeno, con monoclorigeno de yodo en una mezcla de metanol y agua a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h proporciona el compuesto (1-4), en el que  $X^1$  es yodo. Como alternativa, el compuesto (1-2) puede tratarse con perbromuro bromhidrato de piridinio en un disolvente, tal como, por ejemplo, ácido acético a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 h para proporcionar el compuesto (1-4), en el que  $X^1$  es bromo. Pueden introducirse modificaciones en el resto fenol en el compuesto (1-4). Por ejemplo, el fenol puede alquilarse con haluros de alquilo (por ejemplo, yoduro de metilo), alquil sulfatos (por ejemplo, sulfato de metilo), haluros de alquenilo (por ejemplo, bromuro de alilo), haluros de alquinilo (por ejemplo, bromuro de propargilo) en presencia de una base, tal como, por ejemplo, carbonato potásico en acetona, hidruro sódico en dimetilformamida o t-butóxido potásico en tetrahydrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 35 °C durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h para proporcionar el compuesto (1-5), en el que  $R^9$  es, por ejemplo, alquilo, alquenilo o alquinilo. Como alternativa, puede conseguirse la alquilación usando un reactivo tal como (trimetilsilil) diazometano en disolventes, tales como, por ejemplo, metanol o t-butil metil éter o mezclas de los mismos en un tubo cerrado herméticamente a, o cercano a la temperatura ambiente durante aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h. Posteriormente, el compuesto (1-5) puede reducirse para dar el compuesto (1-6) usando las

condiciones de polvo de hierro o cloruro de estaño (II) descritas anteriormente. Un procedimiento de reducción alternativo emplea hidrogenación a aproximadamente presión de 1 atmósfera con un catalizador tal como platino al 5% sobre carbono sulfurado en un disolvente tal como metanol. La protección de la anilina resultante del compuesto (1-6) con, por ejemplo, carbamato de t-butilo puede conseguirse por tratamiento con dicarbonato de di-*tert*-butilo en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dioxano a una temperatura de aproximadamente 50 a aproximadamente 65 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h proporciona el compuesto (1-7).

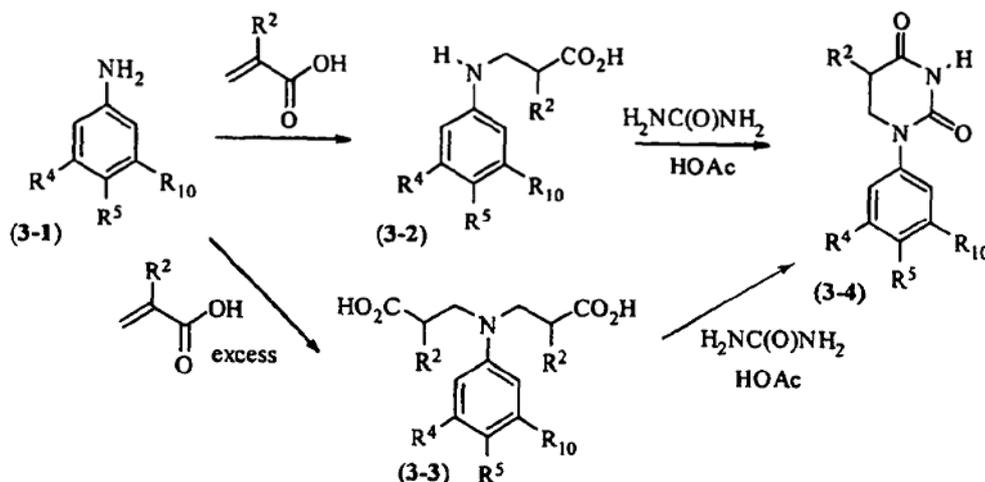
También pueden aparecer modificaciones en el resto fenol en el compuesto (1-2). Un experto en la materia puede alquilar el fenol del compuesto (1-2) usando, por ejemplo, las condiciones descritas anteriormente para obtener el compuesto (1-8). El compuesto (1-8) se transforma en el compuesto (1-9) usando, por ejemplo, una o más de las condiciones de reducción adecuadas descritas anteriormente.

Otra modificación del grupo fenol en el compuesto (1-2) es sulfonilación para formar el compuesto (1-8), en el que R<sup>9</sup> es alquilsulfonilo, carbocililsulfonilo o haloalquilsulfonilo. Dicho compuesto puede prepararse exponiendo el compuesto (1-2) a cloruros de sulfonilo, tales como, por ejemplo, cloruro de metanosulfonilo, cloruro de ciclohexanosulfonilo, cloruro de bencenosulfonilo o cloruro de 3-cloropropano sulfonilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropiltilamina o piridina en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Después, un experto en la materia puede transformar el compuesto (1-8) en el compuesto (1-9) con un conjunto adecuado de condiciones de reducción.

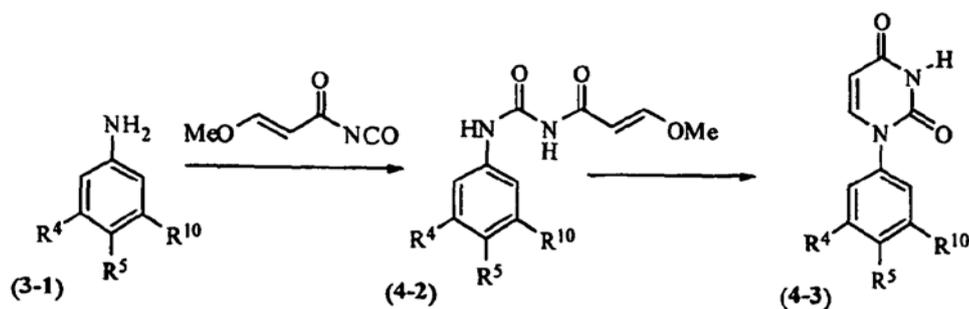
Esquema 2



La anilina (2-4) puede prepararse mediante un reordenamiento de Curtius. A este fin, el compuesto (2-1), en el que R<sup>4</sup> no es amino, puede tratarse en cloruro de tionilo a reflujo con una cantidad catalítica de dimetilformamida durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h para obtener el cloruro de ácido (2-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en disolventes, tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno también proporciona el compuesto (2-2). El compuesto (2-2) puede hacerse reaccionar con una solución acuosa de azida sódica en un disolvente, tal como, por ejemplo, acetona durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para proporcionar la acil azida (2-3). Después, el compuesto (2-3) puede someterse a un reordenamiento de Curtius en disolventes de reflujo, tales como dioxano o tolueno. El isocianato intermedio se hidroliza con un ácido acuoso, tal como ácido clorhídrico diluido, en un disolvente, tal como dimetoxietano para proporcionar el compuesto (2-4).

**Esquema 3**

5 El compuesto (3-1), en el que  $R^{10}$  es, por ejemplo, hidrógeno, bromo, yodo o  $-CO_2Me$ , puede tratarse con un ácido acrílico en estado puro a, o cercano a la temperatura ambiente en un disolvente, tal como, por ejemplo, tolueno y se calentó a reflujo durante un periodo de aproximadamente 15 a aproximadamente 48 h para proporcionar el compuesto (3-2). Cuando se usa exceso de un ácido acrílico, se produce el compuesto (3-3). El compuesto (3-2) o (3-3) puede tratarse con urea en un disolvente, tal como, por ejemplo, ácido acético de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 °C de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 h para proporcionar el compuesto (3-4).

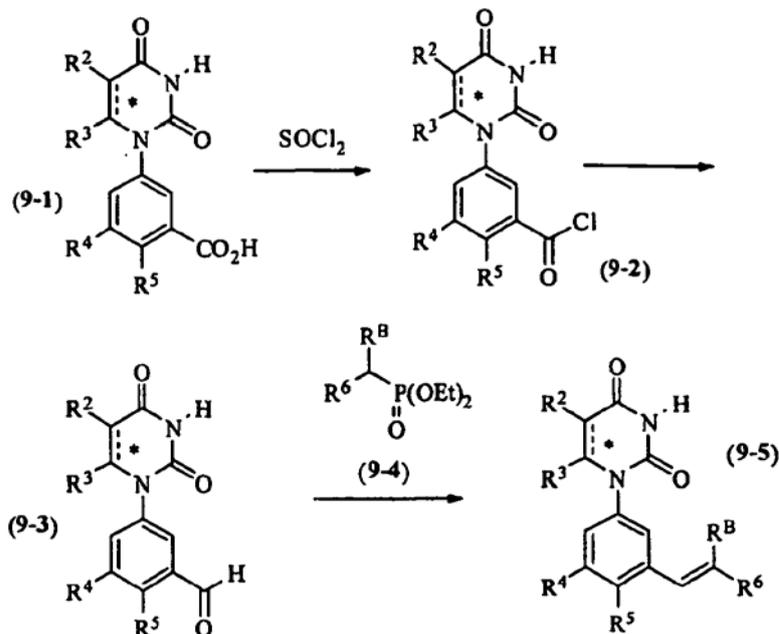
**Esquema 4**

10 El compuesto (4-2) puede prepararse a partir del compuesto (3-1) disuelto en disolventes, tales como, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida mediante la adición de una solución en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacriloilo (preparado como se describe por Santana, L.; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295.) a una temperatura de aproximadamente -40 a aproximadamente -15 °C en una atmósfera inerte y después calentando a temperatura ambiente de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h. El compuesto (4-2) puede tratarse con un ácido, tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico en mezclas de agua y etanol en un intervalo de temperaturas de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para proporcionar el compuesto (4-3). Como alternativa, el compuesto (4-2) puede ciclarse para dar el uracilo (4-3) en las condiciones básicas descritas por Ueno, Y.; et al. J. Org. Chem. 70:7925-7935 (2005).

15

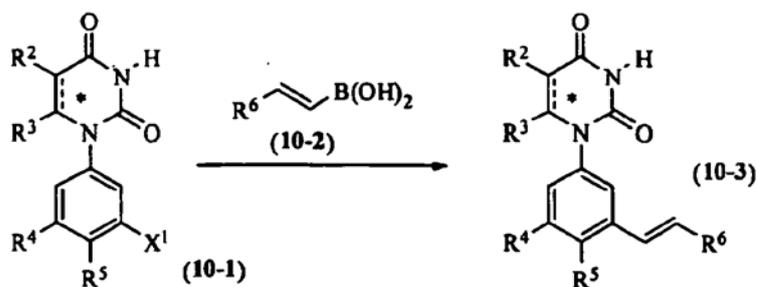
20

Esquema 5

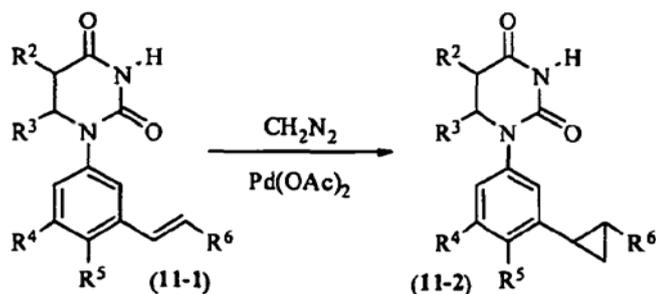


- El compuesto (9-1) puede tratarse en cloruro de tionilo a reflujo durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4 h para obtener el cloruro de ácido (9-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a la temperatura de reflujo en disolventes, tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno también proporciona el compuesto (9-2). El compuesto (2) se convierte en el aldehído (9-3) correspondiente por reducción con hidruro de tri-*t*-butoxialuminio lítico en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano a aproximadamente  $-78^\circ\text{C}$  durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h. La reducción también puede conseguirse por tratamiento con cloruro de indio e hidruro de tributilestaño hidruro en presencia de trifenilfosfina en un disolvente, tal como tetrahidrofurano o tolueno a temperaturas de aproximadamente  $-40$  a aproximadamente  $0^\circ\text{C}$ . El compuesto (9-3) puede tratarse con el compuesto (9-4) en presencia de una base, tal como *t*-butoxido potásico en un disolvente, tal como diclorometano a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para proporcionar el compuesto (9-5).

Esquema 6

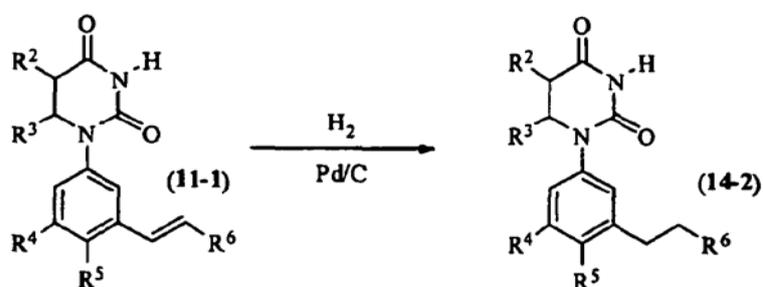


- El compuesto (10-1), en el que  $\text{X}^1$  es halo (por ejemplo, bromo, yodo) puede someterse a una reacción de Suzuki reacción con ácido vinil borónico (10-2) para proporcionar el compuesto (10-3). La reacción requiere típicamente el uso de una base de un catalizador. Los ejemplos de bases incluyen, por ejemplo, carbonato potásico, fosfato potásico, *t*-butoxido potásico, carbonato sódico, carbonato de cesio y fluoruro de cesio. Los ejemplos de catalizadores incluyen, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetraquis(trifenilfosfina)paladio, dicloro[1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno]paladio (II), o aducto diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II). La reacción puede realizarse en un disolvente, tal como, por ejemplo, agua, dioxano, dimetoxietano, dimetilformamida, tolueno, etanol, tetrahidrofurano y similares o mezclas de los mismos. La reacción puede realizarse a temperatura ambiental o elevada.

**Esquema 7**

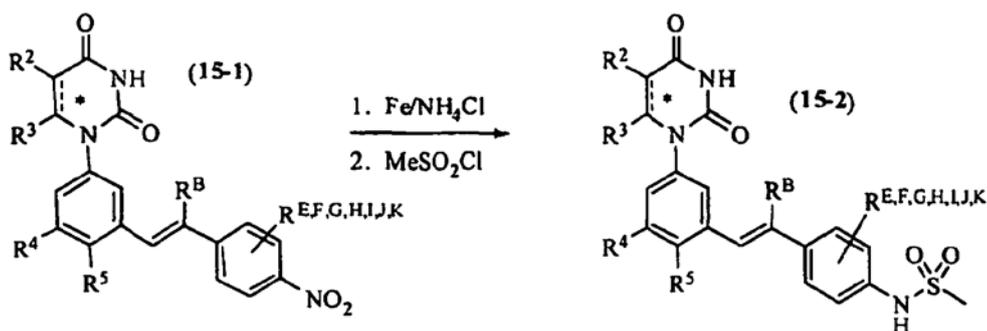
El compuesto (11-1) puede convertirse en el compuesto (11-2) por tratamiento con diazometano en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano en presencia de acetato de paladio a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h.

5

**Esquema 8**

El compuesto (11-1) se reduce para proporcionar el compuesto (14-2). Las condiciones típicas para esta reducción incluyen el uso de hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol o hexano a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

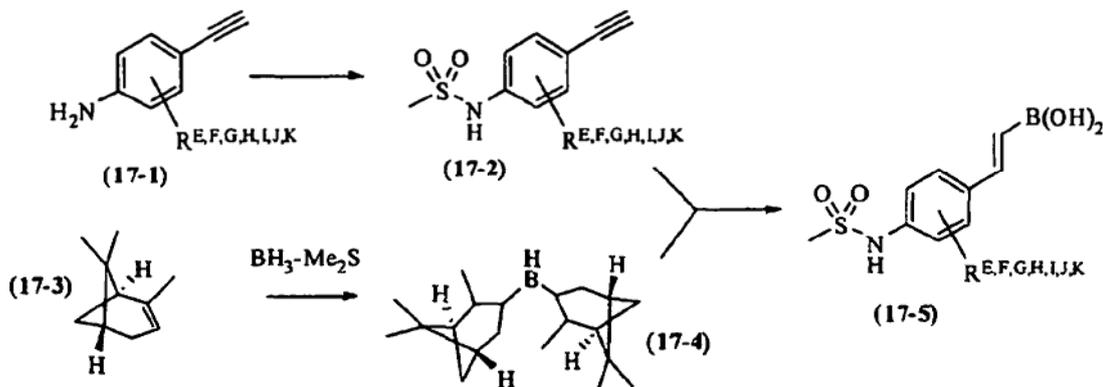
10

**Esquema 9**

15 El compuesto (15-1) puede convertirse en una secuencia de dos etapas en el compuesto (15-2). La etapa inicial implica la reducción del resto nitro aromático con polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 °C en una mezcla de disolventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y tetrahidrofurano durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. La segunda etapa consiste en la exposición de la anilina, preparada en la primera etapa, en cloruro de metanosulfonylo en presencia de una base, tal como piridina en un disolvente, tal como diclorometano a, o cercano a la temperatura ambiente.

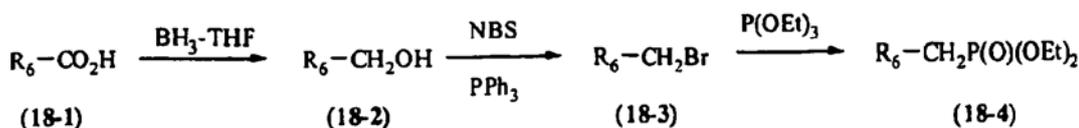
20

## Esquema 10



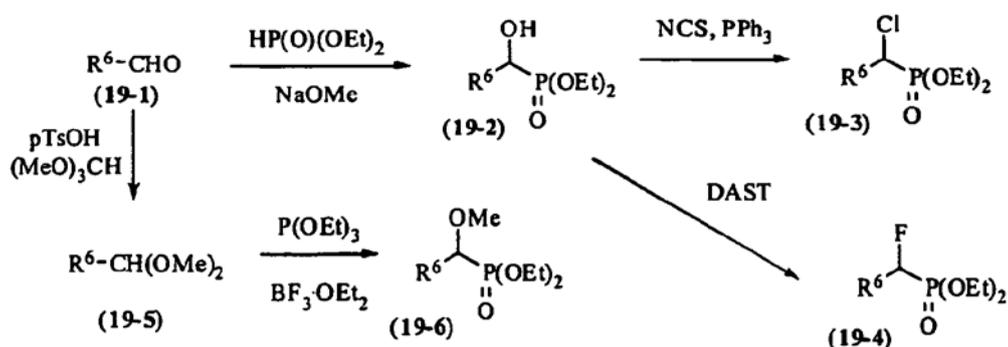
5 El compuesto (17-1) puede mesilarse para proporcionar el compuesto (17-2) por tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. El compuesto (17-3) puede exponerse a complejo disulfuro de dimetil borano en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano de aproximadamente 0 a aproximadamente 10 °C para proporcionar el compuesto (17-4). Los compuestos (17-2) y (17-4) pueden combinarse con acetaldehído en tetrahidrofurano a reflujo. El tratamiento posterior con agua a temperatura ambiente produce el compuesto (17-5).

## Esquema 11



10 El ácido carboxílico (18-1) puede reducirse con complejo de tetrahidrofurano de boro con calentamiento para proporcionar el alcohol (18-2). El compuesto (18-2) se convierte en el bromuro correspondiente (18-3) con N-bromosuccinimida y trifetilfosfina en disolventes, tales como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente en varias horas. El tratamiento del compuesto (18-3) con trietil fosfito a aproximadamente 120 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 3 h proporciona el compuesto (18-4). El compuesto (18-4) puede usarse, por ejemplo, para preparar el compuesto (9-5) como se describe en el Esquema 5.

## Esquema 12



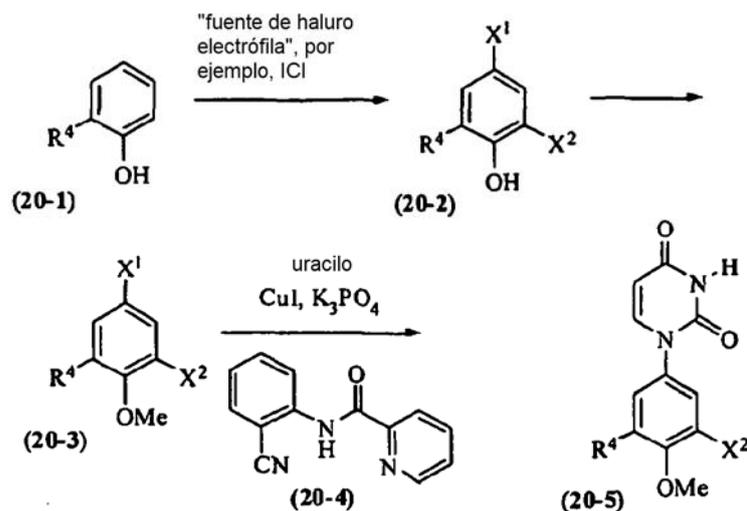
20 El benzaldehído (19-1) puede tratarse con fosfonato de dietilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, metóxido sódico en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto (19-2). El compuesto (19-2) puede tratarse con N-clorosuccinimida y trifetilfosfina en diclorometano a temperatura ambiente para producir el compuesto (19-3). El compuesto (19-2) también puede hacerse reaccionar con trifluoruro de (dietilamino)azufre ( $\text{DAST}$ ) para proporcionar el compuesto (19-4).

25 El compuesto (19-1) también puede tratarse con ácido p-toluenosulfónico y ortoformiato de trimetilo en metanol a aproximadamente 50 °C para proporcionar el acetal (19-5). El compuesto (19-5) puede convertirse en el compuesto (19-6) por exposición a trietilfosfito y dietileterato trifluoruro de boro de aproximadamente -20 °C a aproximadamente temperatura ambiente.

30

Los compuestos (19-3), (19-4) y (19-6) pueden usarse, por ejemplo, para preparar el compuesto (9-5) como se ha descrito en el Esquema 5.

### Esquema 13



5

Se trata el fenol (20-1), en el que  $R^4$  es distinto de amino, con una fuente de haluro electrófila, tal como, por ejemplo, monocloruro de yodo para proporcionar el compuesto dihalogenado (20-2), en el que  $X^1$  y  $X^2$  son independientemente bromo o yodo. El compuesto (20-2) se transforma en el compuesto (20-3) por reacción de un agente de alquilación, tal como, por ejemplo, sulfato de metilo con una base tal como, por ejemplo, carbonato potásico acetona a reflujo. Como alternativa, yoduro de metilo en presencia de una base, tal como, por ejemplo, t-butóxido potásico en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano o dimetilformamida también proporciona el compuesto (20-3). En otra realización alternativa más, el compuesto (20-2) puede metilarse con (trimetilsilil)diazometano en un disolvente, tal como, por ejemplo, t-butil metil éter. El compuesto (20-3) puede hacerse reaccionar con uracilo, el ligando (20-4), yoduro de cobre (I) y fosfato potásico en dimetilsulfóxido de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C para proporcionar el compuesto (20-5).

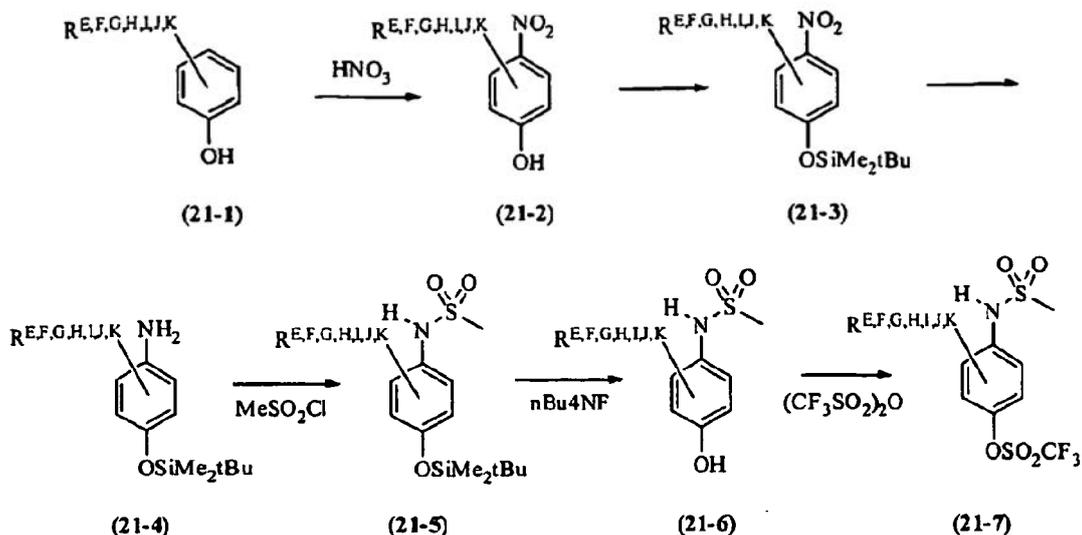
10

15

Por ejemplo, cuando en el compuesto (20-3),  $R^4$  es *tert*-butilo,  $X^1$  es yodo y  $X^2$  es yodo o bromo, el compuesto (20-3) puede agitarse con uracilo y el compuesto (20-4) en presencia de CuI y  $K_2PO_4$  en DMSO de aproximadamente 15 a aproximadamente 24 h a aproximadamente 60 °C para proporcionar el compuesto (20-5). Alternativas al ligando (20-4) para fabricar (20-5) son 8-hidroxiquinolina y 2-(2-piridil)-bencimidazol.

20

### Esquema 14

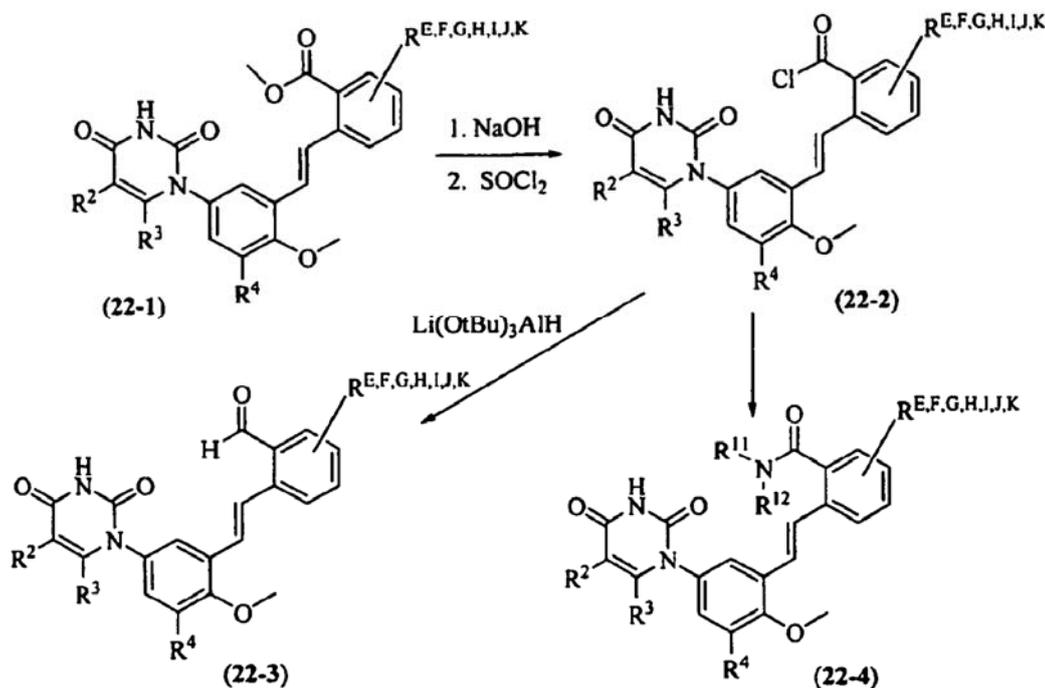


El compuesto (21-1) puede nitrarse con ácido nítrico en ácido acético en un intervalo de temperatura de aproximadamente 10 a aproximadamente 15 °C para dar el compuesto (21-2). El resto fenol del compuesto (21-2) puede protegerse como un silil éter, por ejemplo t-butildimetilsilil éter, por tratamiento con a cloruro de sililo, tal como, por ejemplo, cloruro de t-butil dimetilsililo e imidazol en un disolvente, tal como, por ejemplo, dimetil formamida a temperatura ambiente para formar el compuesto (21-3). Después, el compuesto (21-3) puede reducirse usando condiciones conocidas para los expertos en la materia para formar la anilina (21-4) correspondiente.

Las condiciones típicas para esta reducción incluyen el uso de hidrógeno a una presión de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 atmósferas en presencia de un catalizador, tal como, por ejemplo, paladio o platino sobre carbón en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, acetato de etilo, etanol, metanol o hexano a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Dependiendo de los grupos funcionales presentes, puede ser más adecuado un procedimiento de reducción alternativo, tal como, por ejemplo, usar polvo de hierro en presencia de un ácido débil, tal como, por ejemplo, cloruro de amonio o ácido clorhídrico diluido a temperaturas de reflujo en una mezcla de disolventes que contiene, por ejemplo, metanol, agua y tetrahidrofurano durante aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

Después, la anilina (21-4) puede sulfonarse con cloruro de metanosulfonylo en presencia de piridina en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano. El material de partida y los reactivos se combinan a aproximadamente 0 °C y después se dejan calentar gradualmente a temperatura ambiente durante el transcurso de la reacción para proporcionar el compuesto (21-5). El grupo protector de silil éter se retira en condiciones familiares para los expertos en la materia. Por ejemplo, fluoruro de tetrabutilamonio en tetrahidrofurano a temperatura ambiente transforma el compuesto (21-5) en el compuesto (21-6). El grupo fenol del compuesto (21-6) puede sulfonarse con anhídrido trifluorometanosulfónico en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente, tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente para proporcionar el compuesto (21-7). El compuesto (21-7) puede usarse como se ha descrito en el Esquema 12 para preparar el compuesto (12-3).

Esquema 15

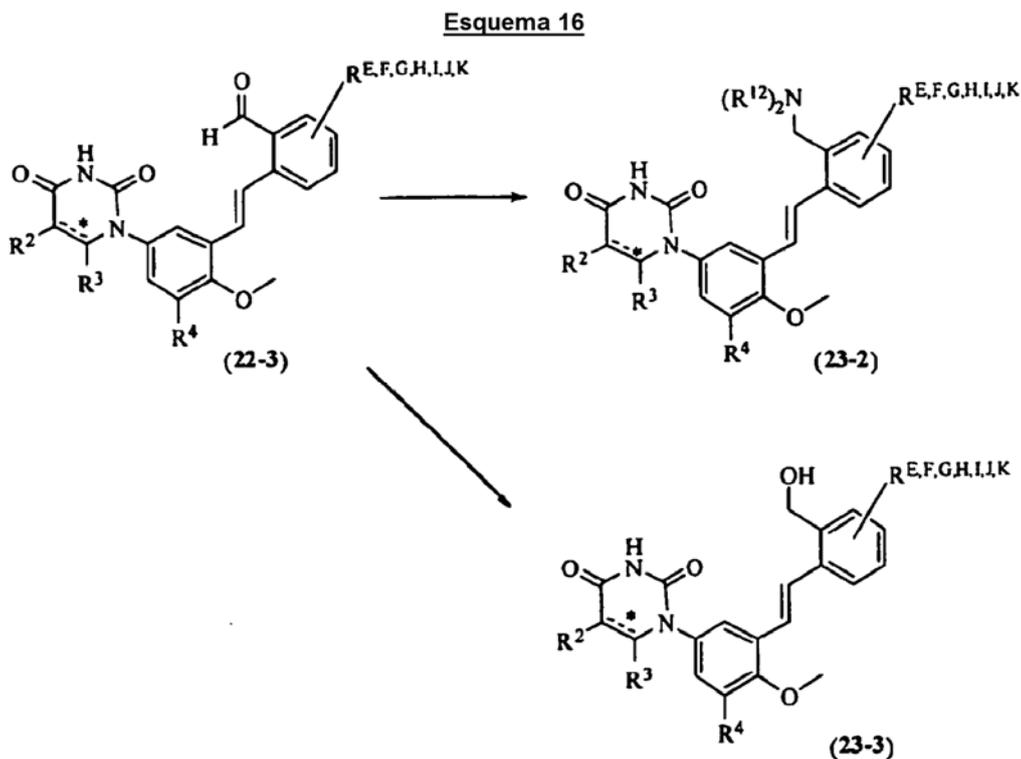


El compuesto (22-1) se convierte en el compuesto (22-2) en una secuencia de dos etapas. En primer lugar, el compuesto (22-1) puede hidrolizarse con una base, tal como, por ejemplo, hidróxido sódico, hidróxido de litio o hidróxido potásico en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos. La mezcla de reacción resultante puede agitarse durante un periodo de aproximadamente 6 a aproximadamente 48 h a temperatura ambiente. En segundo lugar, el ácido carboxílico intermedio se trata en cloruro de tionilo a reflujo con o sin una cantidad catalítica de dimetilformamida durante aproximadamente 1 a aproximadamente 4h para liberar el cloruro de ácido (22-2). El tratamiento con cloruro de tionilo a temperatura de reflujo en disolventes, tales como, por ejemplo, cloroformo o tolueno también produce el compuesto (22-2). El tratamiento del ácido carboxílico con cloruro de oxalilo en diclorometano con una cantidad catalítica de dimetilformamida también produce el compuesto (22-2).

El compuesto (22-2) puede tratarse con una amina o la sal correspondiente en un disolvente, tal como, por ejemplo,

5 dioxano, dimetilformamida, dimetilacetamida o diclorometano, opcionalmente en presencia de una base, tal como, por ejemplo, piridina, trietilamina o diisopropiletilamina a temperaturas que varían de, o cerca de, temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C durante entre aproximadamente 1 y aproximadamente 24 h para proporcionar el compuesto (22-4), en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente hidrógeno o R<sup>F</sup>, o tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo de 5-6 miembros o un heterociclilo condensado de 2 anillos.

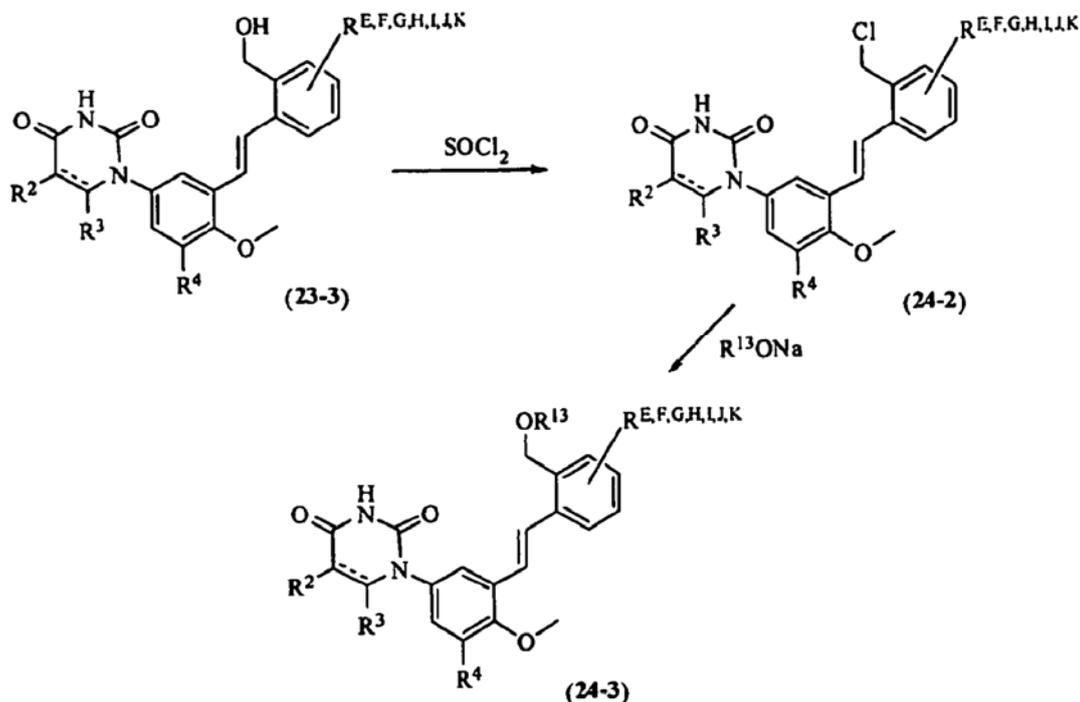
10 El compuesto (22-2) se convierte en el aldehído (22-3) correspondiente por reducción con hidruro de litio tri-t-butoxialuminio en un disolvente, tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano de aproximadamente -60 °C a aproximadamente -78 °C.



15 El compuesto (22-3) puede convertirse en el compuesto (23-2), en el que R<sup>11</sup> y R<sup>12</sup> son independientemente hidrógeno o R<sup>F</sup>, o tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclilo 5-6 miembros o un heterociclilo condensado de 2 anillos por tratamiento con una amina, N(R<sup>11</sup>)(R<sup>12</sup>), en presencia de un agente de reducción, tal como, por ejemplo, triacetoxiborohidruro sódico o cianoborohidruro sódico en un disolvente, tal como, por ejemplo, metanol, etanol, diclorometano, dimetilacetamida o dimetilformamida durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Frecuentemente, la reacción se desarrolla mejor a un pH ácido que puede mantenerse mediante la adición de ácido acético o ácido clorhídrico.

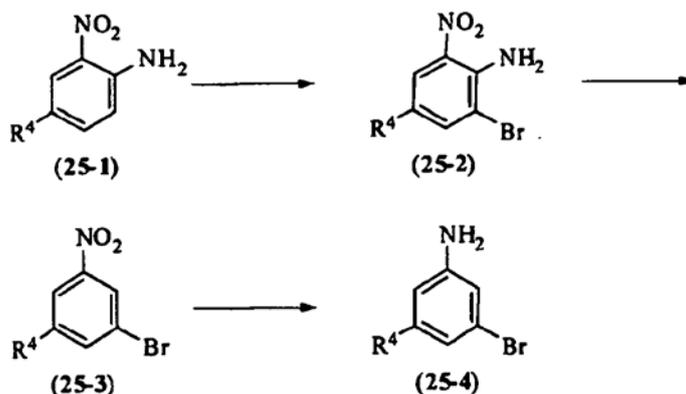
20 El compuesto (22-3) también puede convertirse en el compuesto (23-3) por reducción con hidruro de litio tri-t-butoxialuminio en un disolvente tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente.

Esquema 17



- 5 El compuesto (23-3) puede convertirse en el compuesto de la fórmula (24-2) por tratamiento con cloruro de tionilo en diclorometano a temperatura ambiente. El compuesto (24-2) puede tratarse con a alcóxido sódico,  $\text{R}^{13}\text{ONa}$ , en un solución calentada del alcohol correspondiente para proporcionar el compuesto (24-3), en el que  $\text{R}^{13}$  es hidrógeno o  $\text{R}^F$ .

Esquema 18



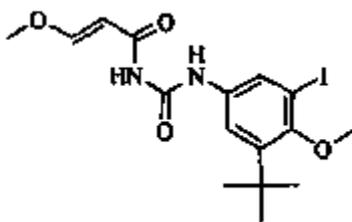
- 10 El compuesto (25-1) puede bromarse por tratamiento con, por ejemplo, perbromuro bromhidrato de piridinio en un disolvente, tal como, por ejemplo, ácido acético a, o cercano a la temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para dar el compuesto (25-2). El grupo amino del compuesto (25-2) puede retirarse exponiéndolo a nitrito de t-butilo en un disolvente, tal como, por ejemplo, dimetilformamida inicialmente a temperatura ambiente y después aumentando a un intervalo de aproximadamente 50 a
- 15 aproximadamente 65 °C para dar el compuesto (25-3). Pueden añadirse alícuotas adicionales de nitrito de t-butilo a temperatura ambiente seguido de calentamiento hasta que se complete la transformación. El compuesto (25-3) puede reducirse para dar el compuesto (25-4) por, por ejemplo, tratamiento con cloruro de amonio y hierro.

### Ejemplos

20

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos y no limitantes de la presente divulgación de ninguna manera.

**Ejemplo A.** Preparación de (E)-N-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxi acrilamida.



**Parte A.** Preparación de 2-*tert*-butil-4-nitrofenol.

- 5 A una solución en agitación vigorosa de 2-*tert*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) en heptano (67 ml) se le añadió por goteo rápido una solución al 70% de ácido nítrico (4,25 ml, 66,6 mmol) diluida con agua (4,25 ml). La mezcla de color rojo oscuro/pardo resultante se agitó vigorosamente durante 2 h. El sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó con hexano (300 ml), agua (200 ml) y otra vez de nuevo con hexano (200 ml) para dar un polvo de color cacao que se secó a un peso constante (4,65 g, 35,6%).

10

**Parte B.** Preparación de 2-*tert*-butil-6-yodo-4-nitrofenol.

- Al producto de la Parte **A** (4,5 g, 23,05 mmol) disuelto en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) se le añadió gota a gota monoclóruo de yodo (1,155 ml, 23,05 mmol) durante un periodo de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h, se diluyó en 1 l de agua y se dejó reposar durante una noche. El material sólido se recogió por filtración, se lavó 3 x 50 ml con agua y se secó al vacío durante una noche para dar un sólido de color castaño (7,14 g, 96%).

15

**Parte C.** Preparación de 1-*tert*-butil-3-yodo-2-metoxi-5-nitrobenzeno.

- 20 A un baño de solución enfriado con hielo del producto de la Parte **B** (5,5 g, 17,13 mmol) en MTBE (15 ml) en un recipiente a presión de 50 ml se le añadió diazometano TMS 2,0 M (12,85 ml, 25,7 mmol) seguido de la adición gota a gota de metanol (1,0 ml), dando como resultado un suave burbujeo. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió y la presión se liberó. La solución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M, solución saturada de carbonato potásico y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un aceite de color rojo que se usó sin purificación (5,4 g, 84%).

25

**Parte D.** Preparación de 3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxianilina.

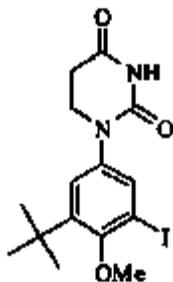
- 30 Una mezcla del producto de la Parte **C** (5,80 g, 17,31 mmol), cloruro de amonio (1,389 g, 26,0 mmol) y hierro (4,83 g, 87 mmol) en THF/MeOH/agua (200 ml totales, 2/2/1) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se filtró a través de Celite. El filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó con salmuera saturada, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un aceite pardo (5,28 g, rendimiento del 100%).

- 35 **Parte E.** Preparación de (E)-N-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

- A una solución del producto de la Parte **E** (3,05 g, 10 mmol) en DMF (50 ml) a -20 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> se le añadió por goteo rápido una solución 0,4 M en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacrililo (50,0 ml, 20,00 mmol, preparado por el método de Santana et al., J. Heterocyclic Chem. 36:293 (1999)). La solución se agitó durante 15 min a -20 °C, se calentó a temperatura ambiente durante 45 min y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con 4 x 300 ml de agua, 2 x 100 ml de salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un sólido de color pardo. El residuo se trituró en Et<sub>2</sub>O/hexano para dar un polvo fino se recogió por filtración y se secó para dar un polvo de color castaño (2,46 g, 57%).

40

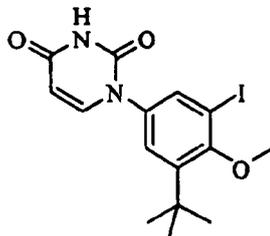
- 45 **Ejemplo B.** Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



A una suspensión del producto del producto del **Ejemplo A** (2,46 g, 5,69 mmol) en etanol (50 ml) se le añadió una

solución de 5,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> en 50 ml de agua y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2,5 h para dar una solución transparente. La solución se enfrió y se diluyó con 50 ml de agua mientras se agitaba para dar un sólido de color blanquecino que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó (2,06 g, 90%).

5 **Ejemplo C.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona.



**Parte A.** Preparación de 2-*terc*-butil-4,6-diyodofenol

10 Una solución de 2-*terc*-butilfenol (20,0 g, 133 mmol) en metanol (266 ml) se trató con gránulos de hidróxido sódico (6,39 g, 160 mmol). La mezcla se agitó hasta que todo el hidróxido sódico se había disuelto y después se enfrió en un baño de sal-hielo a -2 °C. Se añadió yoduro sódico (15,0 g, 100 ml) y después se añadió gota a gota una solución al 10% de hipoclorito sódico (45 ml, 73,3 mmol) a una velocidad tal que la temperatura de la solución no fue superior a 1,3 °C. Esta secuencia de sucesos se repitió (3 x) hasta un que un total de 60 g (400 mmol) de yoduro se  
15 habían añadido y la solución de hipoclorito sódico se añadió hasta que el color de la solución cambió de color amarillo-verde claro al color de te helado claro. Esto requirió todo excepto 16 ml de la solución de hipoclorito sódico de 180 ml total medida. Con agitación continua a aproximadamente 2 °C, se añadió gota a gota una solución de tiosulfato sódico pentahidrato (20g) en agua (100 ml) durante 20 min. Después de la adición, la solución se acidificó a pH 3 mediante la adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (aprox., se necesitaron 35 ml de los 40 ml  
20 colocados en el embudo de adición). El precipitado se recogió por filtración y se lavó con >1 litro de agua. El sólido de color salmón se succionó tan seco como fue posible y se secó en un horno de vacío a 50 °C durante 18 h. Estos procedimientos proporcionaron el producto (49,61 g, 93%) en forma de un sólido de color castaño.

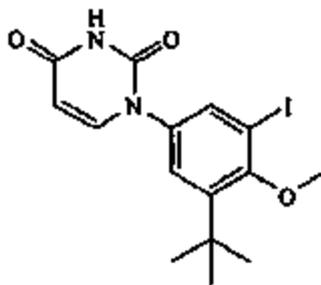
25 **Parte B.** Preparación de 1-*terc*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno.

Una solución del producto de la **Parte A** (20,0 g, 49,7 mmol) en acetona (140 ml) se trató con yoduro de metilo (3,9 ml, 8,83 g, 62,2 mmol) y solución al 50% (p/p) de hidróxido sódico (3,02 ml, 4,58 g, 57,2 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró al vacío hasta un volumen de aprox. 50-60 ml, seguido de dilución con heptano (80 ml) y agua (50 ml). Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con  
30 una solución saturada de cloruro sódico. El secado (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y la concentración al vacío proporcionó el producto (20,59 g, 99%) en forma de un aceite de color amarillo claro.

**Parte C.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1 H,3H)-diona.

35 Una suspensión del producto de la **Parte B** (12,04 g, 28,9 mmol), uracilo (3,89 g, 34,7 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (1,29 g, 5,79 mmol) y fosfato potásico tribásico (12,9 g, 60,8 mmol) en DMSO (181 ml) se desgasificó por rociado con nitrógeno durante 1 h. Después, la mezcla se trató con yoduro de cobre (I) (551 mg, 2,89 mmol) y se continuó desgasificando durante 10 min más. Después, la mezcla se calentó a 60 °C durante 18 h. Después, la mezcla se vertió en agua en agua (600 ml) y se acidificó a pH 3 mediante la adición de una solución 4 N  
40 de ácido clorhídrico. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y la capa orgánica se extrajo con agua (3 x), solución saturada de cloruro de amonio (1 x) y solución saturada de cloruro sódico. La solución se secó y se trató con gel de sílice de (3-mercaptopropilo), seguido de agitación durante 2 h. La mezcla se filtró y se concentró al vacío. El sólido obtenido se trituró con éter-acetato de etilo (>10:1), se recogió por filtración y se lavó con éter. Después del secado en un horno de vacío a 50 °C durante 2 h, estos procedimientos proporcionaron el producto (2,75 g) en forma de un  
45 sólido de color blanco. Las aguas madre se concentraron al vacío para proporcionar un sólido de color ámbar. Este material se sometió a cromatografía sobre un cartucho de gel de sílice Flash 65, eluyendo con 20-100% de acetato de etilo en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron un sólido prácticamente blanco, que se trituró con éter-hexanos y se recogió por filtración. Después del secado en un horno de vacío durante 3 h, estos procedimientos proporcionaron 4,31 g más del producto en forma de un sólido de color blanco. Rendimiento total: 7,06 g (61%).  
50

**Ejemplo D.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.



**Parte A.** Preparación de 2-*tert*-butil-4,6-diyodofenol.

- 5 Se disolvió 2-*tert*-butilfenol (99,95 g, 665,36 mmol) en 1250 ml de metanol y se convirtió en el fenóxido correspondiente con 31,96 g (799,0 mmol, 1,2 equiv.) de hidróxido sódico, agitando los gránulos de hidróxido sódico a temperatura ambiente y después enfriando la mezcla de reacción en un baño de hielo/sal. Se añadieron en cuatro porciones iguales hidruro sódico (299,34 g, 1997,07 mmol, 3,0 equiv.) y lejía al 8,3% (1265,83 g, 1411,39 mmol, 2,1 equiv.) a la solución de reacción fría, añadiéndose la lejía mientras se mantenía la mezcla de reacción a <0 °C. Se
- 10 añadieron 500 ml de solución al 20% (p/p) de tiosulfato sódico durante un periodo de 18 minutos, aumentando la temperatura de -0,6 °C a 2,5 °C. El pH de la mezcla de reacción se ajustó a aproximadamente 3 mediante la adición de 197,5 l HCl conc. durante un periodo de 97 min, variando la temperatura de la reacción de 1,2 °C a 4,1 °C. La suspensión resultante se filtró y la torta húmeda se lavó con ~2 l de agua. La torta húmeda se dejó en el embudo Buchner al vacío durante una noche (aproximadamente 15 h) para producir 289,33 g (rendimiento ajustado en
- 15 potencia = 254,61 g) del producto del título.

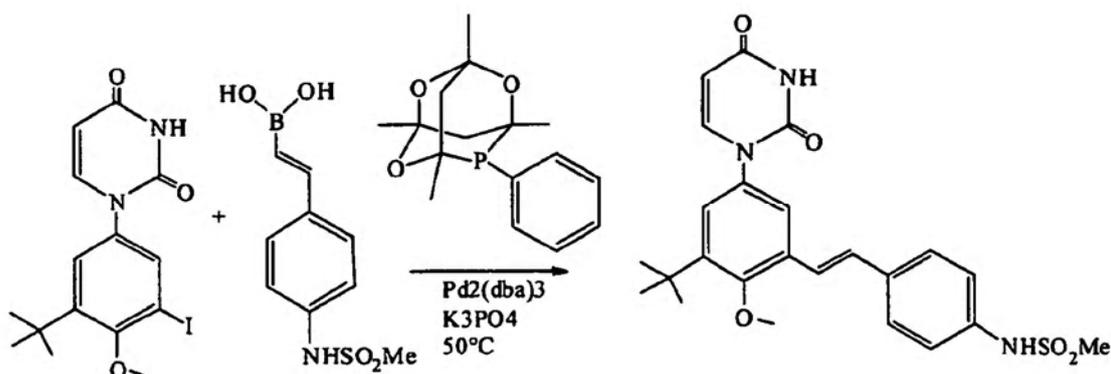
**Parte B.** Preparación de 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno.

- 20 El producto de la Parte A (ensayo al 93%, 21,6 g, 50 mmol) se disolvió en 140 ml de acetona. Se añadió yoduro de metilo (4,2 ml, 67,5 mmol, 1,35 equiv.), seguido de hidróxido sódico acuoso al 50% (5,0 g, 62,5 mmol, 1,25 equiv.). La reacción se agitó durante una noche y después se concentró a aproximadamente 50-60 ml. Se añadieron 80 ml de heptanos seguido de 50 ml de agua, las capas se agitaron y se separaron, y la capa acuosa se extrajo de nuevo con 20 ml de heptanos. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces cada una con 50 ml de NaCl acuoso al 10% para proporcionar 91,1 gramos de una solución de heptano, que se sometió al ensayo para dar 19,1
- 25 g del compuesto del título.

**Parte C.** Preparación de 1-(3-*tert*-Butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

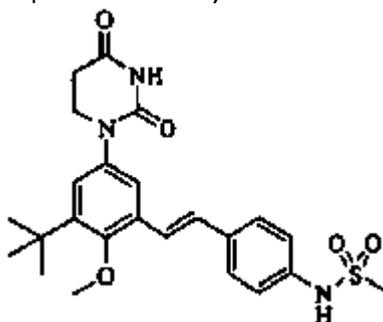
- 30 Se cargaron uracilo (33,3 g, 297 mmol, 1,2 equiv.), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (106 g, 500 mmol, 2,1 equiv.), CuI (4,6 g, 24,2 mmol, 0,1 equiv.) y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmol, 0,12 equiv.) en un matraz y se hizo inerte con argón. El 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno se cambió de disolvente a MeCN, se disolvió en 1 l de DMSO, se roció con argón y se añadió a los sólido. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de un periodo de refrigeración, la reacción se diluyó con 2 l de EtOAc y se lavó con 2,6 l agua (se extrajo de nuevo con 3 x 1 l de EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 1 l de (CuOAc)<sub>2</sub> 0,25 M, después 2 x 830 ml de NH<sub>4</sub>Cl al 15% y después
- 35 con 800 ml de salmuera. Después, la capa orgánica se concentró y se siguió con 1 l de heptano, después se trituró con heptano:iPrOAc 85:15 (v/v) a reflujo durante 4 h. Después de un periodo de refrigeración, el producto se recogió por filtración y se lavó con 330 ml más de heptanos: EtOAc 85:15 v/v para producir, después de secado, 66,9 g (rendimiento del 70%) del producto en forma de un sólido de color blanco.

- 40 **Ejemplo E.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.



El ácido borónico (potencia del 96%) (3,75 g, 15,6 mmol, 1,2 equiv.), el producto del **Ejemplo D** (5,0 g, 12,5 mmol),  
 5 se cargaron en un matraz RB de tres bocas. Los sólidos se purgaron con nitrógeno durante 10 min. Se rociaron 75 ml de THF:agua 4:1 durante 10 min y se cargaron en el matraz. La mezcla se agitó para disolver los sólidos seguido de calentamiento de la mezcla a 50 °C en la oscuridad durante una noche. El análisis por HPLC mostró que la reacción no se había completado después de agitar durante una noche de (yodouracilo restante ~2%). La mezcla de reacción se diluyó con 375 ml de DCM y 250 ml de ácido cítrico al 10%. La mezcla se agitó en un embudo de decantación y las capas se separaron. La capa de DCM se lavó con una solución de 0,6 g de L-cisteína en 250 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5% durante 30 min que cambiaron la capa de DCM de color de naranja a amarillo. Se repitió el tratamiento de 0,6 g de L-cisteína en 250 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5% durante 30 min, seguido de un lavado con 250 ml de NaHCO<sub>3</sub> al 5% y un lavado con 250 ml de NaCl al 10%. La capa de DCM se trató con 2 g de sílice de tiourea durante 30 min. Se añadió 1 g de carbono para decolorar, se mezclaron durante 5 min y se filtraron mediante hy-flo. La torta húmeda se lavó con DCM. Después, la solución de DCM separó para dar 6,74 g de un sólido de color amarillo claro. Los sólidos fueron ~92% puros. Los sólidos se calentaron en una mezcla de DCM y 9 ml de MeOH durante 192 min. Nunca se disolvieron por completo. Se enfrió con mezclado a temperatura ambiente. Se añadieron 80 ml de heptano y comenzó a cristalizarse más producto. La suspensión se agitó durante el fin de semana. Se añadieron en porciones 50 ml de heptano hasta un total de 230 ml de heptano. El producto se filtró. El filtrado se midió a 1,21 mg/ml a 210 nm y 1,35 a 220 nm, el cual era igual a 522-582 mg de pérdida en las aguas madre o 9-10% de pérdida frente al valor teórico. La torta húmeda se lavó con 50 ml de una mezcla de 27 ml de heptano:22 ml de DCM:1 ml de MeOH. El lavado contenía 0,5 mg/ml de producto o 25 mg (0,4% frente al valor teórico). Rendimiento del producto 5,22 g (88,9%), pureza 99,2% PA. Se retiró yodouracilo en la cristalización. Las muestras se sometieron a estado sólido para análisis y analítica para determinación de Pd. La RMN no mostró ningún disolvente residual.

**Ejemplo 1.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.9**).



30 **Parte A.** Preparación de 3-*tert*-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo.

Se disolvió con agitación 3,5-di-*tert*-butil-2-hidroxibenzoato de metilo (28,66 g, 108,4 mmol) en 430 ml de ácido acético glacial y la mezcla resultante se trató gota a gota con ácido nítrico fumante (90%, 179,26 ml). Cuando se completó la adición, la mezcla resultante se agitó durante 2,5 h. La mezcla de reacción se vertió en 2,0 l de hielo picado y se dejó en reposo durante 30 min. Después, se añadió 1,0 l de agua se añadió y se dejó que la mezcla de hielo y agua se derritiera. Después, la mezcla se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (24,57 g, 89%).

40 **Parte B.** Preparación de 3-*tert*-butil-2-metoxi-5-nitrobenzoato metilo.

Se añadieron juntos 3-*terc*-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (11,41 g, 45,0 mmol), carbonato potásico (9,34 g, 67,6 mmol), acetona (200 ml) y sulfato de dimetilo (6,46 g, 67,6 mmol). Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 16 h. Después, la mezcla se filtró y el sólido se lavó con acetato de etilo. Después, el líquido orgánico resultante se concentró al vacío para dar un aceite y se disolvió de nuevo en acetato de etilo (600 ml). Después, la solución orgánica se lavó con agua, se secó, se filtró y se concentró al vacío para dar un aceite que se sometió a purificación por cromatografía en columna (gradiente del 5% al 40% de EtOAc/Hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (10,42, 87%).

**Parte C.** Preparación de 5-amino-3-*terc*-butil-2-metoxibenzoato de metilo.

Se añadieron juntos 3-*terc*-butil-2-metoxi-5-nitrobenzoato de metilo (10,42 g, 39,0 mmol), polvo de hierro (malla 325, 10,89 g, 195 mmol), cloruro de amonio (3,13 g, 58,5 mmol), agua (30 ml) y metanol (150 ml). Después, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante 1 h. Después, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de Celite, y el Celite se lavó con metanol. Después, el filtrado se concentró al vacío y se disolvió en acetato de etilo (600 ml). Después, la solución resultantes se lavó con agua y salmuera. Después, el extracto orgánico se secó, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite (9,25 g, 100%).

**Parte D.** Preparación de ácido 3-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(metoxicarbonil)fenilamino)propanoico.

El producto de la **Parte C** (16,44 g, 69,3 mmol) se disolvió en tolueno (200 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo y se añadió ácido acrílico durante un periodo de tiempo (se añadió 1 ml de ácido acrílico cada 3 h, total de 5,23 ml, 76,2 mmol). Después, la mezcla se calentó a reflujo durante 24 h. Después, la mezcla se enfrió y se concentró a sequedad al vacío para producir un aceite en forma del compuesto del título en bruto que se usó directamente en la siguiente reacción.

**Parte E.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

El producto de la **Parte D** (21,43 g, 69,3 mmol), urea (10,4 g, 173 mmol) y ácido acético (glacial, 200 ml) se añadieron juntos. Después, la mezcla se calentó a 120 °C durante 18,5 h, seguido de concentración al vacío para dar un aceite. A este aceite se le añadió metanol (13 ml) y acetato de etilo (350 ml). La mezcla resultante se dejó en reposo durante 24-48 h mediante lo cual se formó un precipitado. El sólido resultante se retiró por filtración y se lavó con una pequeña cantidad de metanol (10 ml) y después se secó al aire para producir el compuesto del título en forma de un sólido (15,26 g, 66%).

**Parte F.** Preparación de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoico.

El producto de la **Parte D** (4,52 g, 13,52 mmol), metanol (70 ml) y tetrahidrofurano (70 ml) se añadieron juntos. Después, la mezcla se agitó vigorosamente hasta que se consiguió una solución homogénea. Una vez que fue homogénea, se añadió una solución de hidróxido sódico acuoso (1,0 M, 68 ml). Después, la mezcla se agitó durante 12 h, después la mezcla se concentró al vacío para retirar el disolvente orgánico, seguido de la adición de ácido clorhídrico acuoso (1,0 M, 80 ml) que dio como resultado la formación de un sólido. Después, la mezcla se concentró al vacío. A este material se le añadió ácido clorhídrico (12 M, 100 ml) y el material resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 h. Después, la reacción se enfrió y se añadió agua. El sólido resultante se filtró, se lavó con agua y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido (3,55 g, 82%).

**Parte G.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldehído.

El producto obtenido en la **Parte F** (4,07 g, 12,71 mmol) y cloruro de tionilo (40,82 ml, 559 mmol) se combinaron y la mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, seguido de concentración al vacío para proporcionar un producto sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (125 ml), la solución se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente LiAlH(O*t*Bu)<sub>3</sub> (1 M, 14 ml) durante 10 min mientras se mantenía la temperatura a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 2 h y la reacción se interrumpió con ácido clorhídrico (ac., 1 M, 25 ml) a -78 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente y se añadió acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con una solución semisaturada de bicarbonato sódico. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido (3,73 g, 96%).

**Parte H.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-nitrostiril)fenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

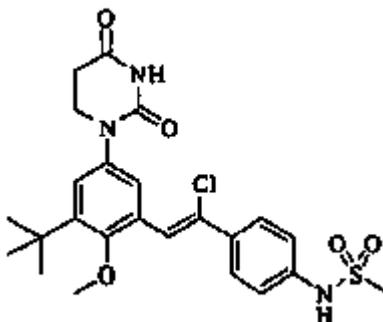
El producto preparado en la **Parte G** (1,00 g, 3,29 mmol) y 4-nitrobencil-fosfonato de dietilo (0,853 g, 3,12 mmol) se disolvieron en diclorometano (50 ml). Se añadió en porciones *terc*-butóxido potásico sólido (0,737 g, 6,57 mmol) a temperatura ambiente. La solución de color rojo oscuro resultante se agitó durante 1,5 h a temperatura ambiente. Se añadió HCl acuoso 1 N (50 ml), la mezcla se agitó durante 30 min y después se diluyó con diclorometano (50 ml). La capa orgánica resultante se separó y se secó. El material se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol 99/1 como eluyente para obtener el compuesto del título en forma de un sólido (1,12 g, 80%).

**Parte I.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

- 5 El producto obtenido en la **Parte H** (1,1 g, 2,60 mmol), hierro (0,725 g, 12,99 mmol) y cloruro de amonio (0,208 g, 3,90 mmol) se añadió a una mezcla de tetrahidrofurano (40 ml), etanol (40 ml) y agua (12 ml). La suspensión se calentó a 90 °C durante 45 min y después se enfrió a temperatura ambiente. La solución se filtró a través de una capa de Celite (10 g), se lavó con etanol (20 ml) y el filtrado se concentró al vacío para dar un sólido. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo (100 ml) y la solución se lavó con agua (50 ml) y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente de secado se retiró por filtración y el disolvente se retiró al vacío para dar el aducto de anilina en forma de un sólido de color amarillo (830 mg).

- 15 El sólido (830 mg, 2,109 mmol) se disolvió en diclorometano (50 ml), se añadieron piridina (0,512 ml, 6,33 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,181 ml, 2,32 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió diclorometano (100 ml) seguido de la extracción con una solución acuoso 1 N de HCl (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó, se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 98/2 para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (480 mg, 39%, dos etapas), p.f. = 260-261 °C (isómero *trans*). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,80 (s a, 1H), 10,30 (s, 1H). (isómero *trans*).

**Ejemplo 2.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxidenil)-1-clorovinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.3**).



25

**Parte A.** Preparación de hidroxí(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietilo.

- 30 El compuesto del título se preparó como se describe en Taylor, WP, et. Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). Se combinaron 4-nitrobenzaldehído (3,0 g, 19,85 mmol) y fosfonato de dietilo (2,74 g, 19,85 mmol) y se trataron con una solución 0,5 N de metóxido sódico en metanol (0,993 ml, 0,496 mmol). La solución de color rojo-naranja resultante se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se extrajo con diclorometano (20 ml) seguido de cloruro de amonio semisaturado (20 ml). La capa orgánica se separó, se secó y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido (5,1 g, 89%).

35

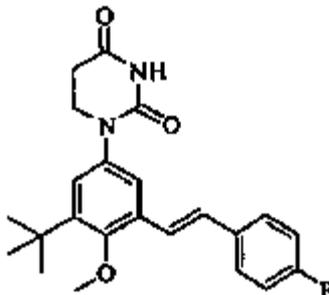
**Parte B.** Preparación de cloro(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietilo.

- 40 El producto preparado en la **Parte A** (500 mg, 1,729 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató con trifetilfosfina (998 mg, 3,80 mmol), seguido de N-clorosuccinimida (462 mg, 3,46 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se concentró al vacío y el residuo se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1/1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (262 mg, 49%).

45 **Parte C.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-clorovinil)fenil)metanosulfonamida.

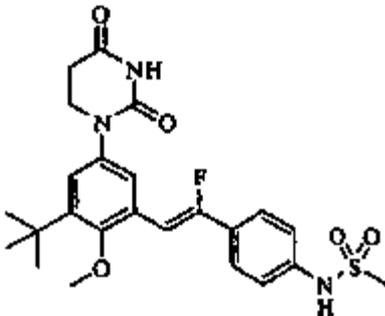
- 50 El producto preparado en el **Ejemplo 1, Parte G** (100 mg, 0,329 mmol) se trató con el producto obtenido de la **Parte B** usando los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H** y **Ejemplo 1, Parte I** para proporcionar 39 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,36 (s, 9H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,78 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,28 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,78 d, J = 8,8 Hz, 1H), 10,05 (s, 1H), 10,34(s, 1H).

**Ejemplo 3.** Preparación de (E)-1-(3-*tert*-butil-5-(4-fluorostiril)-4-metoxifenil) dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IA-L1-1.12**).



5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H** y **Ejemplo 1, Parte I**, usando el producto obtenido en el **Ejemplo 1, Parte G** (50 mg, 0,164 mmol) y 4-fluorobencilfosfonato de dietilo (40,5 mg, 0,164 mmol). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido (30 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,72 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (t, =6,6 Hz, 2H), 7,21 (m, 4H), 7,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,73 (m, 2H), 10,35 (s, 1H).

10 **Ejemplo 4.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.4**).



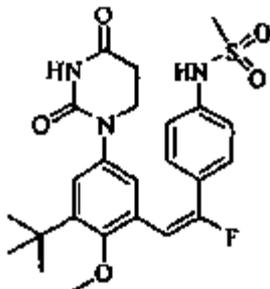
15 **Parte A.** Preparación de fluoro(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietilo.

El compuesto del título se preparó como se describe en Taylor, WP, et. Al, Bioorg. Med. Chem. 4:1515-1520 (1996). El producto del **Ejemplo 2, Parte A** (500 mg, 1,729 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se trató mediante la adición gota a gota de trifluoruro de (dietilamino)azufre (DAST) (2,5 ml, 18,9 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Una solución semisaturada de fosfato sódico monobásico (20 ml) se añadió seguido de la adición de diclorometano (20 ml) y la separación se la fase orgánica resultante. La solución orgánica se secó, se concentró al vacío y después se sometió a cromatografía en columna usando gel de sílice, eluyendo con una mezcla 1/1 de hexanos/ acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un aceite (215 mg, 43%).

25 **Parte B.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida.

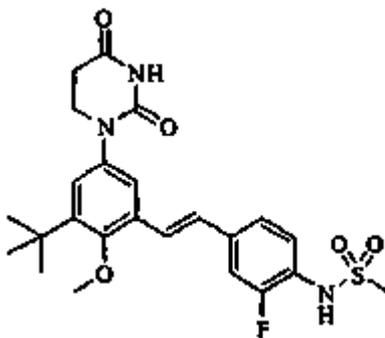
El producto preparado como se ha descrito en la **Parte A** (100 mg, 0,329 mmol) se trató con el producto preparado en el **Ejemplo 1, Parte G** (96 mg, 0,329 mmol) de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H** y **Ejemplo 1, Parte I** para proporcionar 53 mg del compuesto del título en forma de una mezcla 1/1 de isómeros *cis/trans*. La separación cromatográfica por HPLC de fase inversa usando un gradiente de 40-100% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (20 mg). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,78 (m, 2H), 6,62 (d, J = 40,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,08 (s, 1H), 10,33 (s, 1H).

**Ejemplo 5.** Preparación de (E)-N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.5**).



5 La separación cromatográfica por HPLC de fase inversa de la mezcla 1/1 del material isomérico *cis/trans* (53 mg) del **Ejemplo 4, Parte A** usando un gradiente de 40-100% de acetonitrilo en ácido trifluoroacético acuoso al 0,1% proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (16,5 mg). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,33 (s, 9H), 2,60 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,57 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,79 (s, 3H), 6,46 (d, J = 21,3 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,14 (m, 3H), 7,36 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 10,02 (s, 1H), 10,24 (s, 1H).

10 **Ejemplo 6.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.26**)



15 **Parte A.** Preparación de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-nitrobencono.

Se disolvió (3-fluoro-4-nitrofenol)metanol (1,24 g, 7,25 mmol) en diclorometano (25 ml) y se trató con trifetilfosfina (2,28 g, 8,70 mmol) seguido de N-bromosuccinimida (1,548 g, 8,70 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadieron agua (50 ml) y diclorometano (40 ml), y la capa orgánica se separó y se secó.  
20 La solución se concentró al vacío y se purificó por cromatografía en columna usando gel de sílice, eluyendo con una mezcla 5/1 de hexanos/acetato de etilo para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (1,27 g, 75%).

25 **Parte B.** Preparación de 3-fluoro-4-nitrobenzilfosfonato de dietilo.

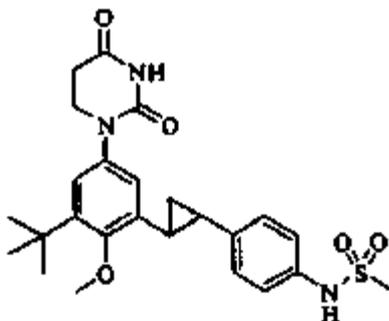
El producto preparado en la **Parte A** (1,27 g, 5,43 mmol) se añadió a fosfito de trietilo (8 ml, 54,3 mmol) y la solución se calentó a 120 °C durante 1 h. Después de un periodo de refrigeración, se retiró el exceso de fosfito de trietilo se retiró por calentamiento al vacío y el residuo se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol 99/1 como para obtener el compuesto del título en bruto en forma de un aceite (800 mg).

30 **Parte C.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida.

35 El producto descrito en el **Ejemplo 1, Parte G** (533 mg, 1,751 mmol) se trató con el producto descrito en la **Parte B** (510 mg, 1,751 mmol) de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H y Ejemplo 1, Parte I** para proporcionar 80 mg del compuesto del título. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,18 (m, 2H), 7,36 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,39 (m, 1H), 7,44 (m, 1H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,63 (m, 1H), 9,65 (s, 1H), 10,35 (s, 1H).

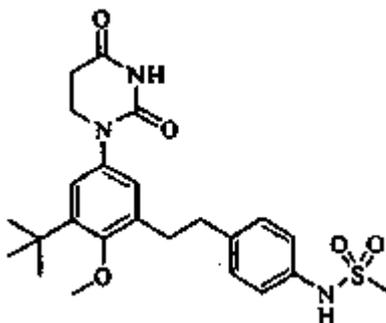
40

**Ejemplo 7.** Preparación de N-(4-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)ciclopropil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L8-1.1**).



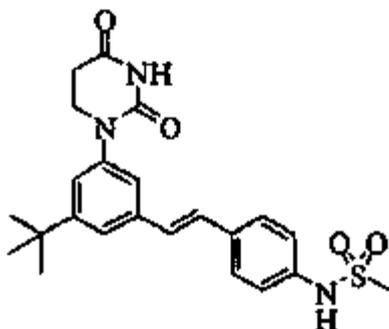
- 5 El producto obtenido como se ha descrito en el **Ejemplo 1, Parte I** (30 mg, 0,064 mmol) se disolvió en tetrahidrofurano (2 ml) y se trató con 0,95 ml de una solución de etérea 0,67 M de diazometano (0,636 mmol) seguido de acetato de paladio (0,7 mg, 0,0031 mmol). La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente seguido de la retirada del sólido por filtración y concentración del filtrado. El filtrado se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando diclorometano/metanol 98/2 como eluyente para obtener el compuesto del título
- 10 en forma de un sólido (21,6 mg, 70%). p.f. 265-266 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,33 (s,9H) 1,50 (m, 2H), 2,13 (m, 1H),2,27(m, 1H), 2,69 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H),6,84 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,20 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 9,60 (s, 1H),10,29(s, 1H).

- 15 **Ejemplo 8.** Preparación de N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L5-2-1.1**).



- 20 El producto obtenido como se ha descrito en el **Ejemplo 1, Parte I** (415 mg, 0,88 mmol) se disolvió en metanol (30 ml) y se trató con 50 mg de paladio al 10% sobre carbono. La suspensión se agitó durante 48 h a temperatura ambiente en una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (230 mg, 55%). p.f. 233-234 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,34 (s, 9H), 2,68 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 2,86 (s, 4H), 2,93 (s, 3H), 3,70 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 7,11 (m, 4H), 7,23 (m, 2H), 9,59 (s, 1H), 10,29 (s).

- 25 **Ejemplo 9.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.16**)



- 30 **Parte A.** Preparación de 3-*tert*-butil-5-(clorocarbonil)benzoato de metilo.

Una mezcla de ácido 3-*tert*-butil-5-(metoxicarbonil)benzoico (9,18 g, 38,9 mmol, preparada por el método de Carter

et. al., WO2005021500A1), cloruro de tionilo (75 ml) y 1 una gota de DMF en tolueno (200 ml) se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente con tolueno (3 x 50 ml) y se secó a alto vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color blanquecino (9,9 g, rendimiento cuantitativo).

5

**Parte B.** Preparación de 3-(azidocarbonil)-5-*terc*-butilbenzoato de metilo.

Al producto de la **Parte A** (9,9 g, 38,9 mmol) en acetona (200 ml) se le añadió por goteo rápido una solución de azida sódica (10,12 g, 156 mmol) disuelta en agua (20 ml). La mezcla se agitó durante 2 h y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (9,9 g, 97%).

10

**Parte C.** Preparación de 3-amino-5-*terc*-butilbenzoato de metilo.

El producto de la **Parte B** (9,9 g, 37,9 mmol) en tolueno (100 ml) se calentó a reflujo durante 1 h y se concentró para dar el intermedio isocianato que se disolvió en DME (60 ml), se trató con HCl al 8% (150 ml) y se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en agua, se neutralizó con bicarbonato sódico sólido y se extrajeron 3 x 100 ml con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con NaCl saturado, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El producto en bruto sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con 2:1 de hexano/EtOAc para dar el compuesto del título en forma de un aceite (2,7 g, 35%).

15

20

**Parte D.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

Una mezcla del producto de la **Parte C** (2,34 g, 11,29 mmol) y ácido acrílico (2,32 ml, 33,9 mmol) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 24 h, se enfrió y se concentró. Después, el residuo resultante se trató con urea (2,03 g, 33,9 mmol) en ácido acético (35 ml) y se calentó a 120 °C durante 24 h, se enfrió y se concentró. El residuo se destiló azeotrópicamente 3 x 50 ml con tolueno y se disolvió en 100 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso diluido, H<sub>2</sub>O y salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (2,1 g, 61%).

25

30

**Parte E.** Preparación de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2H)-il)benzoico.

Una mezcla del producto de la **Parte D** (1,8 g, 5,91 mmol) y NaOH 1 M (29,6 ml, 29,6 mmol) en MeOH (15 ml) y THF (15 ml) se agitó durante 24 h y se concentró. El residuo se trató con 50 ml de HCl 1 M y se extrajo en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con H<sub>2</sub>O y salmuera saturada, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. Este intermedio de urea se combinó con 20 ml de HCl concentrado y se calentó a 100 °C durante 1 h, se enfrió y se diluyó con 75 ml de agua enfriada con hielo para dar un polvo de color blanco que se recogió por filtración y se secó a una masa constante para dar el compuesto del título (1,6 g, 93%).

35

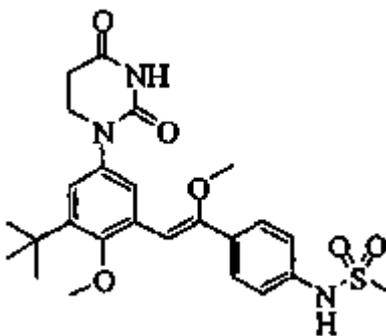
**Parte F.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)estiril)fenil)metanosulfonamida.

El producto descrito en la **Parte E** se trató con cloruro de tionilo y hidruro de litio tri-*terc*-butoxialuminio de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte G** para producir 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2H)-il)benzaldehído. El aldehído se trató con 4-nitrobenzilfosfonato de dietilo de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H** y **Ejemplo 1, Parte I** para proporcionar el compuesto del título (85 mg). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,32 (s, 9 H) 2,72 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,82 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,18 - 7,25 (m, 5 H) 7,39 (s, 1H) 7,46 (s, 1H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 9,84 (s, 1H) 10,37 (s, 1H).

45

**Ejemplo 10.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metoxivinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.17**).

50



**Parte A.** Preparación de 1-(dimetoximetil)-4-nitrobenceno.

Un matraz equipado con una barra de agitación magnética y una columna vigreux se cargó con 4-nitrobenzaldehído (5,0 g, 33,1 mmol), p-toluenosulfonato de piridinio (1,66 g, 6,62 mmol), trimetoximatano (3,51 g, 33,1 mmol) y metanol (100 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 12 h y se concentró al vacío. El residuo se disolvió de nuevo en EtOAc y se lavó con NaOH ac. (1 M), H<sub>2</sub>O y salmuera. La mezcla se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para producir el compuesto del título en forma de un producto oleoso transparente de color amarillo claro (6,36 g, 97%).

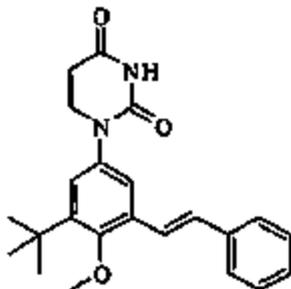
**Parte B.** Preparación de metoxi(4-nitrofenil)metilfosfonato de dietilo.

El producto de la **Parte A** (3,0 g, 15,2 mmol) y trietilfosfito (2,53 g, 15,2 mmol) se disolvieron en diclorometano (30 ml) en una atmósfera de nitrógeno, se enfriaron a -20 °C y se trataron mediante adición gota a gota de eterato trifluoruro de boro (2,27 g, 16 mmol). La mezcla se dejó calentar lentamente a temperatura ambiente durante una noche con agitación. Se añadió agua y la mezcla resultante se agitó durante 5 min, se separó y la capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró al vacío para dar un residuo sólido. El residuo se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 100% a CH<sub>3</sub>OH al 3%/EtOAc) para producir el compuesto del título en forma de un producto oleoso de color amarillo claro (3,78 g, 82%).

**Parte C.** Preparación de (Z)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metoxivinil)fenil)metanosulfonamida.

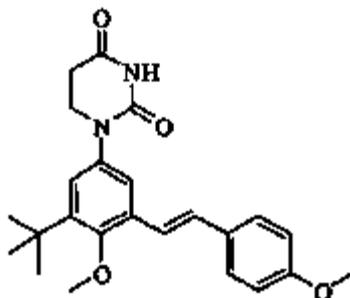
El producto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1, Parte G** (400 mg, 1,314 mmol) se trató con el producto obtenido en la **Parte B** (399 mg, 1,314 mmol) de acuerdo con los procedimientos descritos en el **Ejemplo 1, Parte H** y **Ejemplo 1, Parte I** para proporcionar el compuesto del título (17 mg, 6%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,36 (s, 9 H) 2,71 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,58 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,76 - 3,81 (m, 2 H) 6,25 (s, 1H) 7,11 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,67 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 9,96 (s, 1H) 10,32 (s, 1H).

**Ejemplo 11.** Preparación de (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-estirilfenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto IA-L1-1.18).



El producto se obtuvo de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1, Parte G** (50 mg, 0,164 mmol) se trató con bencilfosfonato de dietilo (0,034 ml, 0,164 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1, Parte H** para proporcionar el compuesto del título (13 mg, 19%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,72 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,76 (s, 3 H) 3,80 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 7,16-7,18 (m, 1H) 7,21 - 7,23 (m, 1H) 7,29 - 7,33 (m, 2 H) 7,36 - 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,64 (d, J = 7,35 Hz, 2 H) 10,35 (s, 1H).

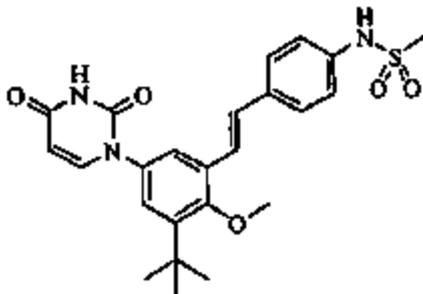
**Ejemplo 12.** Preparación de (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-metoxistiril)fenil)dihidro pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (compuesto IA-L1-1.14).



El producto obtenido de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1, Parte G** (50 mg, 0,164 mmol) se trató con 4-metoxibencilfosfonato de dietilo (0,028 ml, 0,164 mmol) de acuerdo con el procedimiento descrito en el **Ejemplo 1, Parte H** para proporcionar el compuesto del título (4 mg, 4%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9 H) 2,71 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,70 - 3,81 (m, 8H) 6,96 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,13 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,15 (d, J =

2,57 Hz, 2 H) 7,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,58 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 10,34 (s, 1H).

**Ejemplo 13A.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.1**).



5

**Parte A.** Preparación de 3-*terc*-butil-2-metoxi-5-(3-(3-metoxiacriloil)ureido)benzoato de (E)-metilo.

El producto obtenido como se ha descrito en el **Ejemplo 1, Parte C** (2,0 g, 8,43 mmol) se disolvió en 30 ml de N,N-dimetilacetamida y se enfrió a -25 °C. Una solución 0,5 molar de isocianato de E-3-metoxiacriloilo en benceno (21,9 ml, 10,96 mmol) se añadió gota a gota, la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se vertió en agua. El producto se extrajo en diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título.

10

**Parte B.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

15

El producto de la **Parte A** (3,1 g, 8,51 mmol) se disolvió en etanol (60 ml). A esta solución se le añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (6 ml) y agua (60 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 3 h. El etanol se retiró al vacío y después la solución acuosa se extrajo con diclorometano y se evaporó a sequedad. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1%/diclorometano para producir el compuesto del título (1,23 g, 44%).

20

**Parte C.** Preparación de ácido 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxibenzoico.

El producto de la **Parte B** (1,23 g, 3,7 mmol) se recogió en etanol (5 ml) y una solución 1 M de hidróxido sódico (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La solución se acidificó con HCl 1 M y el sólido resultante se filtró y se secó para dar el compuesto del título (0,945 g, 80%).

25

**Parte D.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxibenzaldehído.

El producto de la **Parte C** (0,945 g, 2,97 mmol) se recogió en cloruro de tionilo (4,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 40 min. Después de la evaporación a sequedad, el cloruro de ácido se disolvió en THF seco (8 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una solución 1 M de hidruro de litio tri-*terc*-butoxialuminio en THF (3,0 ml, 3,0 mmol). Después de 45 min la reacción fría se interrumpió con HCl 1 M (5 ml), se extrajo en acetato de etilo y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano seguido de metanol al 1%/diclorometano para dar el compuesto del título (0,635 g, 71%).

30

**Parte E.** Preparación de (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-nitrostiril)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

El producto de la **Parte D** (0,634 g, 2,1 mmol) y 4-nitrobecilfosfonato de dietilo (0,573 g, 2,1 mmol) se combinaron en diclorometano (25 ml) a temperatura ambiente. Se añadió en porciones *terc*-butóxido potásico (0,494 g, 4,4 mmol) la mezcla heterogénea resultante de color rojo/pardo se agitó durante 1,5 h. Esta mezcla se inactivó con HCl 1 M (15 ml), se vertió en agua y se extrajo en acetato de etilo y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1%/diclorometano para dar el compuesto del título (0,735 g, 83%).

40

**Parte F.** Preparación de (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

El producto de la **Parte E** (0,735 g, 1,74 mmol), cloruro de amonio (0,14 g, 2,62 mmol) y hierro (0,487 g, 8,72 mmol) se combinaron en una solución de etanol (10 ml), agua (5 ml) y THF (10 ml) y se calentó a 75 °C durante 1 h. La mezcla se filtró a través de tierra de diatomeas, enjugando minuciosamente con THF y se concentró para dar el compuesto del título.

50

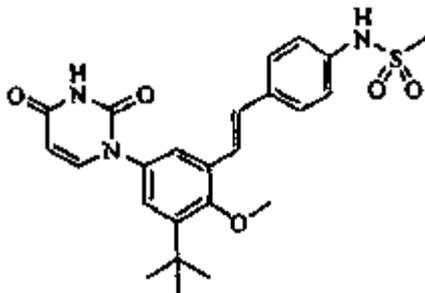
**Parte G.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte F** (0,683 g, 1,75 mmol) y piridina (0,564 ml, 6,98 mmol) se combinaron en diclorometano (15 ml) a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota sulfonilcloruro de metano (0,163 ml, 2,1 mmol) y la solución se

55

agitó durante 18 h. La mezcla se vertió en HCl 1 M y se extrajo en diclorometano, se concentró se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1%, 2%/diclorometano. La trituración en diclorometano proporcionó un sólido que se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un polvo incoloro (0,465 g, 57%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,01 (s, 3H), 3,79 (s, 3 H) 5,65 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 5 H), 7,58-7,70 (m, 3 H), 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).

**Ejemplo 13B.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.1**).



**Parte A.** Preparación de N-(4-etinilfenil)metanosulfonamida.

En un matraz de fondo redondo de tres bocas y 2 l equipado con un agitador en la parte superior se añadió 4-etinilanilina (30 g, 256 mmol) y piridina (42,5 ml, 525 mmol) en diclorometano (512 ml) para dar una solución de color naranja. La mezcla se enfrió a 5 °C y se añadió gota a gota cloruro de metanosulfonilo (19,96 ml, 256 mmol) durante 15 min. La solución de reacción se agitó a 5 °C durante 2 h y se lavó con HCl acuoso 1 M (3 x 250 ml). Después, la capa de diclorometano se lavó secuencialmente con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado, agua y NaCl acuoso saturado. La capa de diclorometano se secó sobre sulfato sódico y se trató de manera simultánea con carbón decolorado durante 30 min, después la solución se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró. El sólido de color rosa/naranja se disolvió en una cantidad mínima de acetato de etilo caliente (50-75 ml) y se diluyó lentamente con hexanos (500-600 ml) para cristales de color naranja que se recogieron por filtración y se secaron para proporcionar el compuesto del título (40,0 g, 80%).

**Parte B.** Preparación de ácido (E)-4-(metilsulfonamido)estirilborónico.

(Referencia: Org. Prep. Proc. Int., 2004, 36, 573-579) En un matraz se añadió complejo borano-sulfuro de metilo (8,03 ml, 85 mmol) seguido de tetrahidrofurano (16 ml) y después la mezcla se enfrió a 0 °C. Después, se añadió gota a gota (1R)-(+)-alfa-pineno (26,2 ml, 169 mmol) (durante 10 min) a la solución enfriada con hielo. Después, la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h seguido de agitación durante 2 h a temperatura ambiente. La suspensión espesa de color blanco resultante se enfrió a -40 °C en un baño de hielo seco/acetona, seguido de la adición gota a gota del producto de la **Parte A** (15,0 g, 77 mmol) disuelto en 60 ml de THF durante 30 min. Después de que se completara la adición, la mezcla se agitó durante una hora más a -35 °C y después 1 h a temperatura ambiente. Después, la solución de color amarillo claro se enfrió a 0 °C y se añadió acetaldehído (61,4 ml, 1088 mmol), después la mezcla se calentó a reflujo a 50 °C durante 18 h. Después, el disolvente se retiró al vacío para proporcionar un jarabe de color naranja, al que se le añadió agua (115 ml) y la mezcla heterogénea se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. El sólido de color amarillo claro generado se recogió y se lavó con agua (250 ml) y después se secó en un horno de vacío durante una noche. Después el material resultante se disolvió en acetona en ebullición (190 ml), que proporcionó una solución homogénea de color amarillo, seguido de la retirada de la solución del calentamiento y la adición de hexanos (365 ml) durante un tiempo de 5 min. Se formó un sólido de color blanco en la solución y la mezcla se agitó hasta que la solución se enfrió a temperatura ambiente, después el sólido de color blanco se recogió y se secó en un horno de vacío durante 1 h para proporcionar el compuesto del título (12,1 g, 85%).

**Parte C.** Preparación de 2-*tert*-butil-4-nitrofenol.

A una solución en agitación vigorosa de 2-*tert*-butilfenol (10 g, 66,6 mmol) en heptano (67 ml) se le añadió por goteo rápido una solución de ácido nítrico al 70% (4,25 ml, 66,6 mmol) diluida con agua (4,25 ml). La mezcla de color rojo oscuro/pardo se agitó vigorosamente durante 2 h. El sólido suspendido se recogió por filtración, se lavó con hexano (300 ml), agua (200 ml) y una vez más con hexano (200 ml) para dar un polvo de color cacao que se secó a masa constante (4,65 g, 35,6%).

**Parte D.** Preparación de 2-bromo-6-*tert*-butil-4-nitrofenol.

Una solución del producto de la Parte **C** (1,0 g, 5,12 mmol) en ácido acético glacial (10,25 ml) se trató en porciones con perbromuro bromhidrato de piridina (1,80 g, 5,63 mmol) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió más cantidad de perbromuro bromhidrato de piridina (3,6 g) en dos porciones y después de 3 h más de

agitación, la reacción se completó. La mezcla se vertió en hielo agua y la mezcla se trató con una pequeña cantidad de sulfito sódico. El sólido resultante se filtró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,40 g, 100%).

5 **Parte E.** Preparación de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-metoxi-5-nitrobenceno.

Una solución del producto de la **Parte D** (1,40 g, 5,11 mmol) en *t*-butilmetiléter:metanol 10:1 (25,5 ml) se trató con trimetilsilildiazometano 2,0 M en éter (5,1 ml, 10,21 mmol), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se concentró al vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para dar el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo (1,36 g, 92%).

**Parte F.** Preparación de 3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenilcarbamato de *terc*-butilo.

15 Una solución del producto de la **Parte E** (960 mg, 3,33 mmol) en metanol (17 ml) se trató con platino al 5% sobre carbono sulfurado (100 mg), seguido de hidrogenación a presión de globo durante 3 h y después se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para proporcionar 3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxianilina en forma de un aceite de color amarillo (860 mg, 3,33 mmol, 100%). Una solución de este material en THF (17 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (800 mg, 3,66 mmol) seguido de calentamiento a reflujo durante 2 h. La concentración al vacío proporcionó un sólido de color beige, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos. El sólido se trituró con hexanos, se recogió por filtración y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido prácticamente blanco (890 mg, 75%).

**Parte G.** Preparación de (E)-N-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

25 El producto de la **Parte F** (2,0 g, 5,58 mmol) se disolvió en diclorometano (10 ml) y se añadió ácido trifluoroacético (5 ml). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h seguido de concentración al vacío y la adición de bicarbonato sódico acuoso al 10% (50 ml), seguido de la extracción con acetato de etilo (3 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron y se concentraron para proporcionar un residuo que se disolvió en 10 ml de N,N-dimetilacetamida y se enfrió a -25 °C. Se añadió gota a gota una solución 0,5 molar de isocianato de E-3-metoxiacriloilo en benceno (20,3 ml, 11,16 mmol), la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se vertió en agua. El producto se extrajo en diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se evaporó al vacío para dar el compuesto del título.

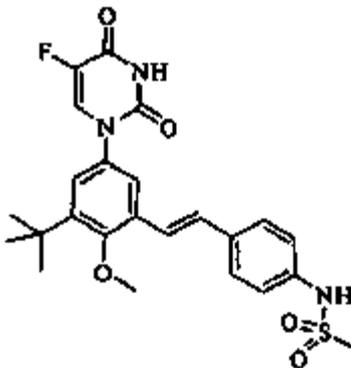
35 **Parte H.** Preparación de 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 El producto de la **Parte G** (2,15 g, 5,58 mmol) se disolvió en etanol (10 ml). A esta solución se le añadió una mezcla de ácido sulfúrico concentrado (1 ml) y agua (10 ml). La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 2 h. El etanol se retiró al vacío y después la solución acuosa se extrajo con diclorometano y se evaporó a sequedad. Este residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 1%/diclorometano para producir el compuesto del título (1,35 g, 69%).

**Parte I.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

45 El producto de la **Parte H** (8,0 g, 22,65 mmol), el producto de la **Parte B** (5,90 g, 24,46 mmol), bicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (0,738 g, 1,132 mmol) y fosfato potásico (9,62 g, 45,3 mmol) se disolvieron en una mezcla de tetrahidrofurano (128 ml) y agua (32 ml). Se burbujeó gas nitrógeno a través de la mezcla resultante durante 10 min seguido de calentamiento de la solución a 50 °C durante 5 h en la oscuridad. La reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente seguido de la adición de cloruro de amonio acuoso saturado (50 ml) y agua (200 ml), y la solución se extrajo con diclorometano (600 ml). Al extracto orgánico se le añadió sulfato de magnesio y gel de sílice funcionarizado con 3-mercaptopropilo (20 g), y la solución resultante se agitó en la oscuridad durante 18 h. Después, los sólidos se retiraron por filtración y el filtrado se concentró al vacío y se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente de 99/1 a 99/2 de diclorometano/metanol para proporcionar el compuesto del título (7,4 g, 70%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,38 (s, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H) 5,65 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,17-7,28 (m, 5 H), 7,58-7,70 (m, 3 H), 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 9,86 (s, 1H), 11,42 (s, 1H).

**Ejemplo 14.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1.1.2**).



5 **Parte A.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-6-metoxi-2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

10 El procedimiento de fluoración se realizó como se describe en Lai, GS, et al. J. Org Chem., 60:7340-7342 (1995). El producto del **Ejemplo 13A, Parte B** (0,42 g, 1,26 mmol) y Selectfluor™ (0,672 g, 1,9 mmol) se combinaron en una mezcla de acetonitrilo (8 ml) y metanol (1 ml) y se calentaron a 90 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> durante 5 h. La solución se diluyó con agua, se extrajo en acetato de etilo, se lavó con una solución de bicarbonato sódico, se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice para dar el compuesto del título (0,138 g, 29%).

15 **Parte B.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxibenzoato de metilo.

20 El producto de la **Parte A** (0,134 g, 0,35 mmol) y trietilamina (1 ml) se combinaron en metanol (4 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 18 h. Después la solución se inactivó con HCl 1 M, se extrajo en diclorometano y se concentró para dar el compuesto del título (0,113 g, 92%).

25 **Parte C.** Preparación de ácido 3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxibenzoico.

El producto de la **Parte B** (0,113 g, 0,32 mmol) se trató como se ha descrito en el **Ejemplo 13A, Parte C** para dar el compuesto del título (0,088 g, 81%).

30 **Parte D.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldehído.

El producto de la **Parte C** (0,088 g, 0,26 mmol) se trató como se ha descrito en el **Ejemplo 13A, Parte D** para dar el compuesto del título (0,075 g, 90%).

35 **Parte E.** Preparación de (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-nitrostiril)fenil)-5-fluoropirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

El producto de la **Parte D** (0,075 g, 0,23 mmol) se trató como se ha descrito en el **Ejemplo 13A, Parte E** para dar 0,077 g (75%).

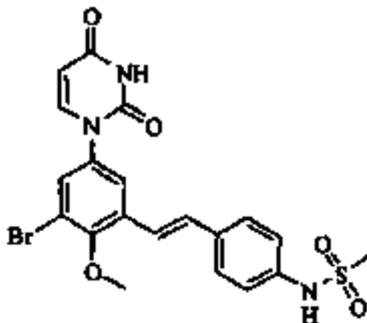
40 **Parte F.** Preparación de (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)-5-fluoropirimidin-2,4(1H, 3H)-diona.

El producto de la **Parte E** (0,077 g, 0,18 mmol) se trató como se ha descrito en el **Ejemplo 13A, Parte F** para dar el compuesto del título (0,071 g, 94%).

45 **Parte G.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte F** (0,071 g, 0,17 mmol) se trató como se ha descrito en el **Ejemplo 13A, Parte G** para dar el compuesto del título (0,048 g, 57%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>): δ ppm 1,38(s, 9 H), 3,01 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H) 7,19-7,27 (m, 5 H), 7,62 (d, J = 8,82 Hz, 2 H), 7,66 (d, J = 2,57 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 6,99 Hz, 1H).

**Ejemplo 15**, Preparación de (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.52**).



5 **Parte A.** Preparación de 2-bromo-4,6-diyodofenol.

Un matraz de fondo redondo de 1 litro se cargó con 2-bromofenol (8,65 g, 50 mmol) y metanol (100 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidróxido sódico (2,40 g, 60,0 mmol) y se agitó hasta que los gránulos de hidróxido se disolvieron. La solución se enfrió en un baño de agua enfriada con hielo y se añadió yoduro sódico (5,6 g, 37,4 mmol) seguido de la adición gota a gota de hipoclorito sódico (17 ml, 27, mmol) para dar una solución transparente de color pardo/rojo y una precipitación gradual de un sólido espeso de color blanco. La adición de yoduro sódico y lejía se repitió 3 veces para dar una mezcla de color naranja que se agitó durante 2 h, se trató con una solución de tiosulfato sódico en agua (20 g en 100 ml), se agitó durante 15 min y se trató gota a gota con HCl concentrado a un pH de 1. La mezcla se agitó durante 15 min y se filtró para recoger un sólido de color blanco que se lavó repetidamente con agua y se secó a masa constante (14,7 g, 69%).

**Parte B.** Preparación de 1-bromo-3,5-diyodo-2-metoxibenceno.

Un matraz de fondo redondo de 500 ml se cargó con el producto de la **Parte A** (14,7 g, 34,6 mmol), yodometano (2,70 ml, 43,3 mmol) e hidróxido sódico (2,101 ml, 39,8 mmol) en acetona (96 ml) para dar una solución de color castaño. La mezcla se agitó durante 24 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro sódico saturado, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró para dar un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en hexano caliente para dar un sólido de color blanco que se recogió por filtración (12,3 g, 81%).

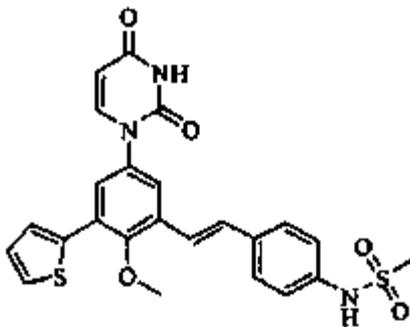
**Parte C.** Preparación de 1-(3-bromo-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el producto de la **Parte B** (8,09 g, 18,44 mmol), pirimidin-2,4-(1H,3H)-diona (2,273 g, 20,28 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,823 g, 3,69 mmol), yoduro de cobre (I) (0,351 g, 1,844 mmol) y fosfato potásico (8,22 g, 38,7 mmol) en DMSO (70 ml). La mezcla se cerró herméticamente, roció con nitrógeno durante 15 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, agua y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionarizado con 3-mercaptopropilo (catálogo Aldrich N° 538086), se filtró a través de Celite y se evaporó para dar un sólido de color blanquecino (3,92 g, 50%).

**Parte D.** Preparación de (E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

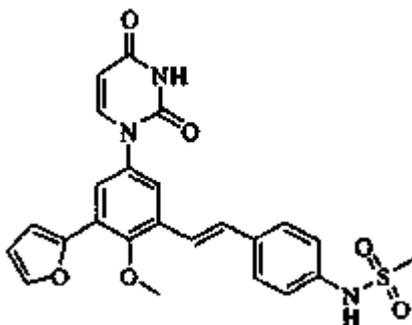
En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron el producto de la **Parte C** (846 mg, 2,0 mmol), el producto del **Ejemplo 13B**, **Parte B** (482 mg, 2,000 mmol), fosfato potásico (892 mg, 4,20 mmol), 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano (PA-Ph) (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (18,31 mg, 0,020 mmol) en THF (12,0 ml) y agua (4,0 ml). El matraz se cerró herméticamente y la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionarizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con una cantidad mínima de metanol/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (595 mg, 60%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,03 (s, 3 H) 3,82 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 7,72, 1,50 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,35 (m, 2H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,69 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 9,90 (s, 1H) 11,50 (s, 1H). MS (ESI-) m/z 490,492 (M-H)+.

**Ejemplo 16.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.48**).



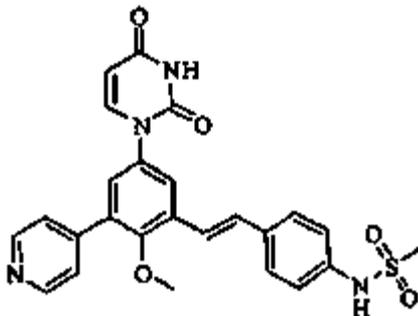
- 5 En un tubo para microondas de 5 ml se añadió el producto del **Ejemplo 15, Parte D** (40 mg, 0,081 mmol), ácido tiofen-2-ilborónico (10,40 mg, 0,081 mmol), bicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno paladio (2,65 mg, 4,06  $\mu$ mol) y fosfato potásico (34,5 mg, 0,162 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). El recipiente se cerró herméticamente, la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró a través de Celite y se evaporó. El residuo se purificó por cromatografía de fase inversa para dar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 50%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,03 (s, 3H) 3,70 (s, 3H) 5,70 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H) 7,18 (dd, J = 5,43, 4,05 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,35 (s, 2H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,68 (m, 2 H) *H*l (m, 2H) 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 9,89 (s, 1 H) 11,49 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 496 (M+H) $^+$ .

**Ejemplo 17,** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxi-estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.46**).



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 16** sustituyendo ácido furan-2-ilborónico por ácido tiofen-2-ilborónico para dar un sólido de color blanco (22 mg, 56%).  $^1\text{H}$  RMN (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 3,03 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 6,69 (dd, J = 3,31, 1,84 Hz, 1H) 7,08 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,36 (m, 2H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,67 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,77 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,82 (m, J = 7,72 Hz, 2H) 9,88 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 497 (M+NH $_4$ ) $^+$ .

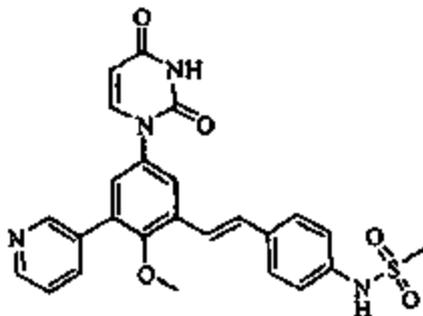
**Ejemplo 18.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(piridin-4-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.55**).



- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 16**, sustituyendo 4-(4,4,5,5-

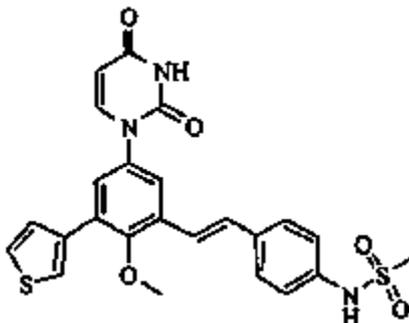
tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina por ácido tiofen-2-ilborónico para dar un sólido de color blanco (15 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,03 (s, 3H) 3,49 (s, 3H) 5,72 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H) 7,25 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,38 (d, J = 4,41 Hz, 2H) 7,51 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,63 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,80 (d, J = 5,88 Hz, 2H) 7,85 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,97 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,77 (d, J = 6,25 Hz, 2H) 9,90 (s, 1 H) 11,51 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

**Ejemplo 19.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(piridin-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.53**).



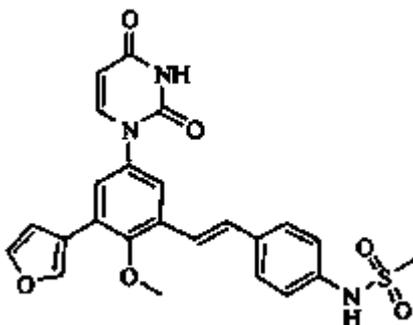
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16 sustituyendo 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina por ácido tiofen-2-ilborónico para dar un sólido de color blanco (19 mg, 48%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (s, 3H) 3,45 (s, 3H) 5,71 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,37 (d, J = 2,94 Hz, 2H) 7,47 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,63 (m, 3H) 7,85 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,93 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,15 (m, 1H) 8,68 (dd, J = 4,80 Hz, 1,47 Hz, 1H) 8,86 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 9,89 (s, 1 H) 11,50 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). MS (ESI+) m/z 491 (M+H)+.

**Ejemplo 20.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.47**).



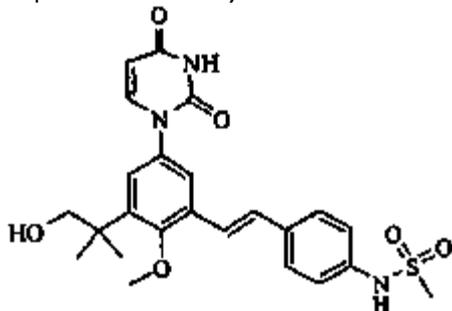
El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16, sustituyendo ácido tiofen-3-ilborónico por ácido tiofen-2-ilborónico para dar un sólido de color blanco (19 mg, 38%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (s, 3H) 3,55 (s, 3H) 5,69 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,36 (s, 2H) 7,55 (m, 2H) 7,61 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,67 (dd, J = 5,15, 2,94 Hz, 1H) 7,78 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,83 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,93 (dd, J = 2,57, 0,96 Hz, 1H) 9,88 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 494 (M-H)+.

**Ejemplo 21.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.50**).



El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 16, sustituyendo ácido furan-3-ilborónico por ácido tiofen-2-ilborónico para dar un sólido de color blanco (14 mg, 29%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (s, 3H) 3,69 (s, 3H) 5,69 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,05 (dd, J = 2,57, 0,90 Hz, 1H) 7,24 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,34 (s, 2H) 7,61 (m, 3H) 7,74 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,80 (m, 2H) 8,25 (s, 1H) 9,88 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 478 (M-H)+.

**Ejemplo 22.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.45**).



**Parte A.** Preparación de ácido 2-(2-hidroxi-3,5-diyodofenil)acético.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (Aldrich, 3,04 g, 20 mmol) en acetonitrilo (50 ml) para dar una solución incolora. Se añadió en porciones N-yodosuccimida (9,00 g, 40,0 mmol) durante 15 min para dar una solución transparente de color rojo/pardo que se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró, el sólido resultante se trituró en 75 ml de agua y se filtró para recoger un sólido de color naranja que se secó al vacío. El sólido en bruto se recrystalizó en tolueno para dar un polvo de color naranja claro (6,0 g, 74%).

**Parte B.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)acetato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron el producto de la Parte A (6 g, 14,85 mmol), carbonato potásico (6,16 g, 44,6 mmol) y sulfato de dimetilo (4,12 g, 32,7 mmol) en acetona (49,5 ml) para dar una suspensión de color pardo. La suspensión se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió, se concentró y el residuo se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró para dar un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía en un cartucho de gel de sílice de 40 g, eluyendo con 3:1 de hexano/EtOAc para dar un aceite de color amarillo (6,0 g, 94%).

**Parte C.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadió el producto de la Parte B (1,728 g, 4 mmol) en THF anhidro (20 ml) y HMPA (2 ml) para dar una solución incolora. Se añadió yoduro de metilo (1,251 ml, 20,00 mmol) y la solución se enfrió a -40 °C. Se añadió gota a gota t-butóxido potásico (12,00 ml, 12,00 mmol) se añadió y la mezcla se agitó de -40 a -20 °C durante 30 min y se inactivó con HCl 1 M a un pH de 1. La mezcla se extrajo 3 x 40 ml con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentraron. El producto en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en un cartucho de gel de sílice ISCO de 40 g eluyendo con 9:1 de hexano/EtOAc para dar el producto bis-metilado en forma de un aceite de color amarillo (1,63 g, 89%).

**Parte D.** Preparación de ácido 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoico.

Una suspensión del producto de la Parte C (2,63 g, 5,72 mmol) en MeOH (40 ml) y THF (40 ml) se trató con hidróxido sódico 4,0 M (28 ml, 112 mmol) y se calentó a 80 °C durante 48 h. El disolvente orgánico se evaporó y la solución acuosa restante se acidificó con HCl 1 M produciendo un sólido que se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar el ácido carboxílico deseado (2,46 g, 96%).

**Parte E.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol.

Una solución del producto de la Parte D (1,00 g, 2,242 mmol) en THF (40 ml) se trató gota a gota con complejo borano-THF 1,0 M (20 ml, 20 mmol) y después se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se trató con metanol (20 ml), se calentó a reflujo durante 30 min y se concentró. El residuo resultante se lavó con agua y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para dar el producto deseado (810 mg, 84%).

**Parte F.** Preparación de *tert*-butil(2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato)-dimetilsilano.

Una solución del producto de la **Parte E** (432 mg, 1,000 mmol) en DMF (5 ml) se trató con *tert*-butildimetilclorosilano (301 mg, 2,000 mmol) e imidazol (204 mg, 3,00 mmol) y se agitó durante 2 h. La mezcla se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo sometió a cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para dar el producto deseado (522 mg, 96%).

**Parte G.** Preparación de 1-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto de la **Parte F** (520 mg, 0,952 mmol), pirimidin-2,4(1H,3H)-diona (117 mg, 1,047 mmol), N-(2-cianofenil)picolinamida (42,5 mg, 0,190 mmol), yoduro de cobre (I) (18,13 mg, 0,095 mmol) y fosfato potásico (424 mg, 1,999 mmol) en DMSO (5 ml). El recipiente se cerró herméticamente, se roció con nitrógeno y después se calentó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (3:2) para dar el producto en forma de un sólido (285 mg, 65%).

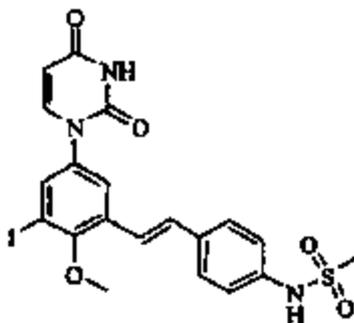
**Parte H.** Preparación de (E)-N-(4-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

En un tubo para microondas de 5 ml se añadieron el producto de la **Parte G** (53 mg, 0,1 mmol), el producto del **Ejemplo 13B, Parte B** (24 mg, 0,1 mmol), fosfato potásico (44,0 mg, 0,2 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,87 mg, 3,0 μmol) y tris(dibencilidenoacetona)paladio (0) (0,9 mg, 1 μmol) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). El recipiente se cerró herméticamente, la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y después se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre HCl 1 M y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc(1:1) para dar un sólido (50 mg, 83%).

**Parte I.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

Una solución del producto de la **Parte H** (120 mg, 0,20 mmol) en THF (5,0 ml) se trató con TBAF 1 M (0,800 ml, 0,800 mmol) en THF y se agitó durante 16 h. La mezcla se repartió con agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó (3 x salmuera), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol al 4% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar un sólido (85 mg, 88%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,30 (s, 6H) 3,01 (s, 3H) 3,62 (d, J = 5,52 Hz, 2H) 3,77 (s, 3H) 4,67 (t, J = 5,33 Hz, 1H) 5,66 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,21 (m, 5H) 7,62 (m, 3H) 7,72 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 9,85 (s, 1 H) 11,42 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 503 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 23.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.51**).



**Parte A.** Preparación de 1,3,5-tríodo-2-metoxibenceno.

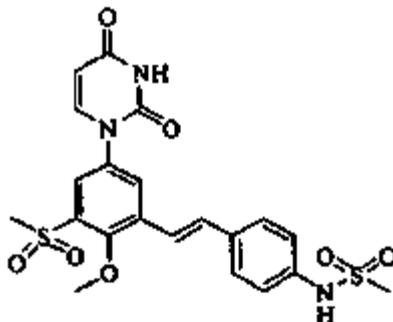
En un recipiente a presión de 250 ml se añadió 2,4,6-triyodofenol (5 g, 10,60 mmol) en MTBE (60 ml) para dar una solución de color amarillo. La solución se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo rápido trimetilsilildiazometano 2,0 M (7,95 ml, 15,90 mmol) seguido adición gota a gota de metanol (6 ml), dando como resultado un burbujeo calmado. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La solución de reacción se repartió entre EtOAc y agua, y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado. El EtOAc se secó (MgSO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró para dar un sólido de color castaño que se usó sin purificación (4,8 g, 94%).

**Parte B.** Preparación de 1-(3,5-diyodo-4-metoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml en una atmósfera de N<sub>2</sub> se añadió el producto de la **Parte A** (3,5 g, 7,2 mmol), 1 H-pirimidin-2,4-diona (0,97 g, 8,64 mmol) y fosfato potásico tribásico (3,2 g, 15,0 mmol) en DMSO (50 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (320 mg, 1,44 mmol) la mezcla se roció con N<sub>2</sub> durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (137 mg, 0,72 mmol) y la mezcla se roció de nuevo durante 10 min, se colocó en una atmósfera de N<sub>2</sub> y se calentó a 60 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua, ajustando el pH a 1 con HCl. La capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado, se secaron (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se trataron con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituró en 2:1 de hexano/EtOAc para un polvo de color blanquecino (2,2 g, 62%).

**Parte C.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

En un tubo para microondas de 5 ml se mezclaron el producto de la **Parte B** (141 mg, 0,30 mmol), el producto del **Ejemplo 13B, Parte B** (72,3 mg, 0,300 mmol), complejo CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-bicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (12,25 mg, 0,015 mmol) y fosfato potásico (70,0 mg, 0,330 mmol) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar un sólido (47 mg, 29%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,02 (s, 3H) 3,77 (s, 3H) 5,67 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,28 (m, 4H) 7,60 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,76 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,86 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 9,90 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). MS (ESI-) m/z 538 (M-H)+.

**Ejemplo 24.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)estiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.49**).**Parte A.** Preparación de 4-nitrobencono-2-diazo-1-óxido.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2-amino-4-nitrofenol (6,165 g, 40,0 mmol) en ácido tetrafluorobórico al 48% (15 ml). Se añadió gota a gota nitrito sódico (2,76 g, 40,0 mmol) en agua (6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recogió por filtración, se lavó con ácido tetrafluorobórico y agua. El sólido se suspendió en acetona (500 ml), se filtró y se secó para dar un sólido (3,31 g, 50%).

**Parte B.** Preparación de 2-(metiltio)-4-nitrofenol.

En un baso de precipitados de 1 l se añadió el producto de la **Parte A** (2,70 g, 16,35 mmol) en hielo-agua (250 g) para una suspensión de color pardo. Se añadió cobre (0,520 g, 8,18 mmol), seguido de la adición lenta de tiometóxido sódico (2,292 g, 32,7 mmol) en agua (50 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró y el filtrado se acidificó con HCl 1 M, produciendo un sólido que se recogió por filtración y se secó (2,53 g, 84%).

**Parte C.** Preparación de 2-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el producto de la **Parte B** (1,11 g, 6,00 mmol) en MeOH (20 ml) para dar una suspensión de color pardo. Se añadió lentamente Oxona (7,746 g, 12,60 mmol) en agua (20 ml) a 0 °C. La mezcla se calentó a temperatura ambiente, se agitó durante 1 h y se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 1% al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar un sólido (0,472 g, 36%).

**Parte D.** Preparación de 2-yodo-6-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto de la **Parte C** (470 mg, 2,164 mmol) en MeOH (10 ml) y agua (2,5 ml). Se añadió gota a gota monoclóruo de yodo (0,130 ml, 2,60 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido resultante se recogió por filtración y se secó (636 mg, 86%).

**Parte E.** Preparación de 1-yodo-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)-5-nitrobenceno.

10 En un recipiente a presión de 50 ml se añadió el producto de la **Parte D** (630 mg, 1,836 mmol) en MTBE (6 ml) para dar una solución de color amarillo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió por goteo rápido trimetilsilildiazometano 2 M (1,377 ml, 2,75 mmol) seguido de adición gota a gota de MeOH (0,4 ml), dando como resultado un burbujeo suave. El recipiente se cerró herméticamente y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido de color blanquecino (655 mg, 100%).

**Parte F.** Preparación de 3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina.

20 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron el producto de la **Parte E** (0,650 g, 1,820 mmol), cloruro de amonio (0,146 g, 2,73 mmol) y hierro (0,508 g, 9,10 mmol) en THF/MeOH/agua (50 ml, 2/2/1). La mezcla se calentó a reflujo durante 2 h, se enfrió y se filtró. El filtrado se evaporó y el residuo se repartió con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó para dar un sólido (590 mg, 99%).

**Parte G.** Preparación de (E)-N-(3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

30 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto de la **Parte F** (500 mg, 1,528 mmol) en DMF (15,0 ml). La solución se enfrió en una atmósfera de nitrógeno a -20 °C y se añadió gota a gota isocianato de (E)-3-metoxiacrilóilo (15,28 ml, 6,11 mmol; preparado como se describe por Santana, L; et al. J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 15 min, después se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo, se lavó con agua (3 x 50 ml) y salmuera (3 x 50 ml), se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexano para dar un sólido (425 mg, 61%).

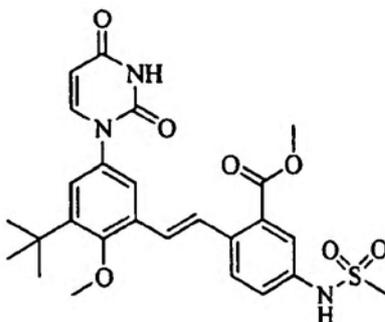
**Parte H.** Preparación de 1-(3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

40 En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto de la **Parte G** (420 mg, 0,925 mmol) en etanol (10 ml) para dar una suspensión. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml, 18,76 mmol) en agua (10 ml) y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió, se diluyó con agua (50 ml) y se agitó durante 10 min. El material sólido se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para dar un sólido de color blanco (325 mg, 83%).

**Parte I.** Preparación de (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)estiril)fenil)metanosulfonamida.

45 En un tubo para microondas de 5 ml se añadió el producto de la **Parte H** (63,3 mg, 0,15 mmol), el producto del **Ejemplo 13B**, **Parte B** (36,2 mg, 0,150 mmol), fosfato potásico (66,9 mg, 0,315 mmol), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,315 mg, 4,50 μmol) y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (1,374 mg, 1,500 μmol) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). El recipiente se cerró herméticamente, la mezcla se roció con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió con acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera, se secó con sulfato sódico y se filtró. El filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con metanol CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar un sólido (62 mg, 84%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 3,03 (s, 3H) 3,37 (s, 3H) 3,94 (s, 3H) 5,72 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,26 (m, 3H) 7,45 (m, 1H) 7,65 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,77 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 8,21 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 9,93 (s, 1 H) 11,52 (s, 1 H). MS (ESI+) m/z 509 (M+NH<sub>4</sub>)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 25.** Preparación de 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxestiril)-5-(metilsulfonamido)benzoato de (*E*)-metilo (compuesto **IB-L1-1.7**).



5 **Parte A.** Preparación de 2-((dietoxifosforil)metil)-5-nitrobenzoato de metilo

A una solución de 2-metil-5-nitrobenzoato de metilo (0,40 g, 2,05 mmol) en  $\text{CCl}_4$  (20 ml), se le añadió N-bromosuccinimida (365 mg, 23,05 mmol) y 2,2'-azobisisobutironitrilo (34 mg, 0,21 mmol). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 18 h sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando EtOAc:hexanos 1:3 como eluyente para dar el bromuro en forma de un aceite (345 mg, 61%). El aceite se puso en trietilfosfito (5 ml) y calentó con agitación a 120 °C durante 3 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite (313 mg, 75%).

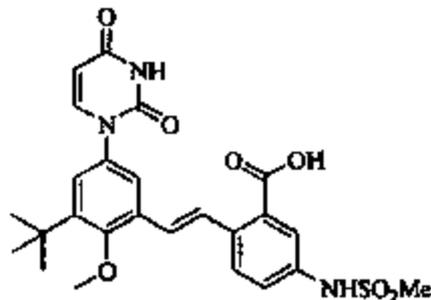
15 **Parte B.** Preparación de 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-nitrobenzoato de (*E*)-metilo.

A una solución del producto de la **Parte A** (360 mg, 1,09 mmol) y el producto del **Ejemplo 13A, Parte D** (329 mg, 1,09 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml) se le añadió *terc*-butóxido potásico (305 mg, 2,72 mmol). La solución de color rojo oscuro resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se vertió en HCl ac. 1 N (10 ml). La mezcla resultante se extrajo con  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (10 ml), se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío para dar un sólido. Una solución del sólido en cloruro de tionilo (2,3 ml) se calentó a 85 °C durante 30 min y el cloruro de tionilo se retiró al vacío. El residuo se agitó en una mezcla 2:1 mezcla de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  y MeOH (3 ml) durante 30 min y se evaporó a sequedad al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente para dar el compuesto del título (350 mg, 69%).

25 **Parte C.** Preparación de 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)benzoato de (*E*)-metilo.

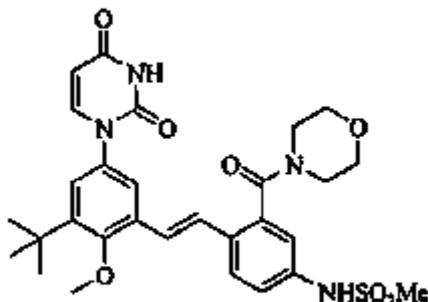
30 A una solución del producto de la **Parte B** (465 mg, 0,97 mmol) en una mezcla 2:2:1 de TBF:MeOH:H<sub>2</sub>O (10 ml) se le añadió polvo de hierro (271 mg, 4,85 mmol) y cloruro de amonio (78 mg, 1,46 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 45 min, se filtró a través de Celite y se concentró a sequedad al vacío. El residuo se combinó con cloruro de metanosulfonilo (0,16 ml, 2,0 mmol) y trietilamina (0,392 ml, 4,85 mmol) en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  anhidro (10 ml) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre HCl 1 N (20 ml) y  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (20 ml) y la capa orgánica se secó sobre  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH 3% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  como eluyente para dar el compuesto del título (270 mg, 53%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,42 (s, 1 H) 10,07(s, 1H) 7,90 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 7,66 - 7,79 (m, 3H) 7,52 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,44 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H) 7,14 - 7,26 (m, 2H) 5,65 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1H) 3,86 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 1,38 (s, 9 H).

**Ejemplo 26.** Preparación de ácido (E)-2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)benzoico (compuesto **IB-L1-1.4**).



- 5 Una solución del producto del **Ejemplo 25** (55 mg, 0,104 mmol) en THF (1 ml) y NaOH ac. 1 N (1 ml) se agitó en la oscuridad a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió HCl acuoso 1 N hasta pH 3 y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (2 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron para dar el compuesto del título (53 mg, 99%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 13,22 (s a, 1 H) 11,40 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 10,02 (s, 1H) 7,72-7,91 (m, 3H) 7,68 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,42 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H) 7,21 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,16 (d, J = 16,18 Hz, 1H) 5,64 (dd, J = 7,72, 2,2 Hz, 1H) 3,79 (s, 3H) 3,04 (s, 3H) 1,38(s, 9 H).

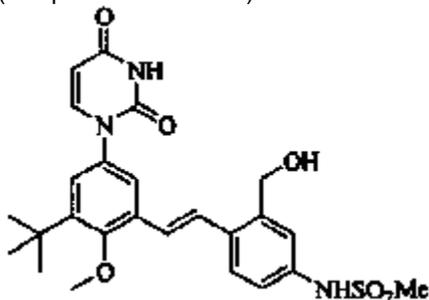
**Ejemplo 27.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.23**).



- 15 **Parte A.** Preparación de cloruro de (E)-2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)benzoílo.
- 20 Una solución del producto del **Ejemplo 26** (257 mg, 0,50 mmol) en cloruro de tionilo (1,5 ml) se calentó a 85 °C durante 40 min y después se concentró y se secó al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (0,27 g).
- 25 **Parte B.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida.

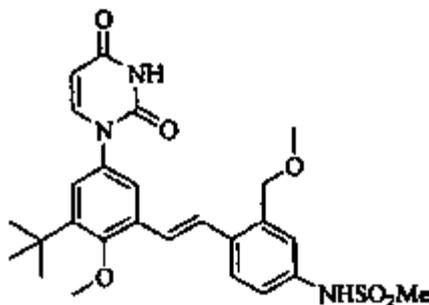
- A una solución del producto de la **Parte A** (24 mg, 0,045 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) se le añadió morfolina (0,02 ml, 0,226 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y después se repartió entre HCl ac. 1 N (5 ml) y EtOAc (2 x 5 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 4% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (19 mg, 71%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,41 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 7,85 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 6,99-7,34 (m, 5H) 5,65 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1H) 3,76 (s, 3H) 3,56-3,71 (m, 4H) 3,40 - 3,51 (m, 2H) 3,11-3,22 (m, 2H) 3,06 (s, 3H) 1,38 (s, 9 H).
- 35

**Ejemplo 28.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(hidroximetil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.10**).



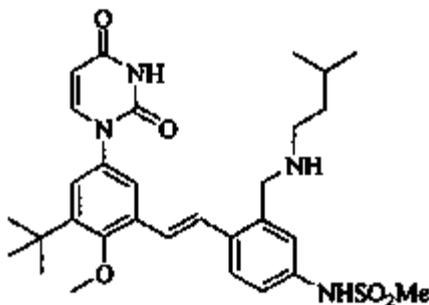
- 5 A una solución del producto del **Ejemplo 27, Parte A** (375 mg, 0,705 mmol) en THF anhidro (5 ml) a 0 °C en una atmósfera de N<sub>2</sub> gas se le añadió gota a gota una solución 1,0 M de hidruro de litio *tert*-butoxialuminio (1,8 ml, 1,8 mmol). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 min y después se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante 1 h. La mezcla se repartió entre HCl ac. 1 N (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (220 mg, 63%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,41 (s, 1H) 9,82 (s, 1 H) 7,73 (t, J = 8,27 Hz, 2 H) 7,66 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,31-7,39 (m, 2H) 7,20 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,12-7,19 (m, 2H) 5,65 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 5,28 (t, J = 5,52 Hz, 1H) 4,65 (d, J = 5,52 Hz, 2H) 3,79 (s, 3H) 3,00 (s, 3H) 1,38 (s, 9H).

- 15 **Ejemplo 29.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(metoximetil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.13**).



- 20 A una solución del producto del **Ejemplo 28** (32 mg, 0,064 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (1 ml) se le añadió cloruro de tionilo (23 μl, 0,32 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se repartió entre NaHCO<sub>3</sub> ac. saturado (5 ml) y CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró. El residuo se disolvió en MeOH (1 ml) y se añadió una solución de NaOMe al 25% en MeOH (58 μl, 0,254 mmol). La mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre HCl ac. 1 N (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (15 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,43 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,62-7,87 (m, 3 H) 7,12-7,39 (m, 5 H) 5,66 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 4,58 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

- 30 **Ejemplo 30.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(isopentilamino)metil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.31**).



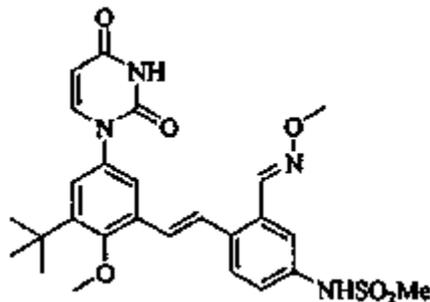
**Parte A.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-formilfenil)metanosulfonamida.

5 A una solución del producto del **Ejemplo 28** (0,60 g, 1,20 mmol) en DMA anhidra (15 ml) se le añadió ácido 2-yodooxibenzoico (336 mg, 1,20 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y después se repartió entre EtOAc (20 ml) y H<sub>2</sub>O (2 x 20 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (395 mg, 66%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,43 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 10,45 (s, 1 H) 10,15 (s, 1 H) 8,06 (d, JM6,18 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,73-7,78 (m, 2 H) 7,69 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,51 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,30 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3H) 3,07 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

15 **Parte B.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-((isopentilamino)metil)fenil)metanosulfonamida.

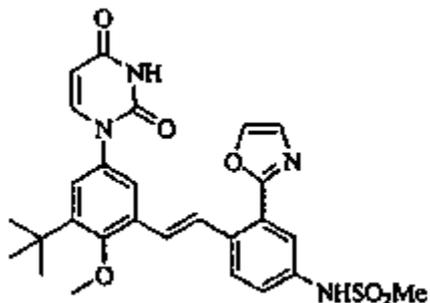
20 A una solución del producto de la Parte A (50 mg, 0,10 mmol) y 3-metilbutan-1-amina (12 μl, 0,10 mmol) en THF anhidro (3 ml) se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (32 mg, 0,15 mmol) y AcOH (9 μl, 0,15 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y después se repartió entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (37 mg, 65%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 8,80 - 8,87 (m, 1 H) 7,88 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,71-7,77 (m, 2 H) 7,41-7,48 (m, 1 H) 7,37 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,21 - 7,29 (m, 3 H) 5,67 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 4,30 - 4,38 (m, 2 H) 3,80 (s, 3 H) 3,10 (s, 3 H) 2,95-3,04 (m, 2 H) 1,49-1,67 (m, 3 H) 1,38 (s, 9 H) 0,86 (d, J = 6,25 Hz, 6 H).

25 **Ejemplo 31.** Preparación de *N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-5-metoxistiril)-3-((*E*)-(metoxiimino)metil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.19**).



30 A una solución del producto del **Ejemplo 30, Parte A** (35 mg, 0,070 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió clorhidrato de *O*-metoxilamina (29 mg, 0,35 mmol) y bicarbonato sódico (30 mg, 0,35 mmol). La mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 2 h. A la mezcla se le añadió HCl ac. 1 N (1 ml) para dar un precipitado incoloro que se filtró y se secó para dar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (24 mg, 64%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,43 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 9,94 (s, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 7,79-7,85 (m, 2 H) 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,57-7,65 (m, 2 H) 7,32 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,18 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

**Ejemplo 32.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(oxazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.26**).



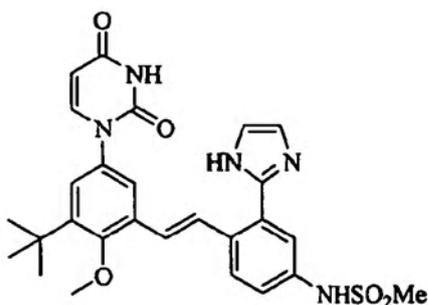
40 A una solución del producto del **Ejemplo 27, Parte A** (80 mg, 0,15 mmol) en tetrametilen sulfona (1,5 ml) se le añadió 1H-1,2,3-triazol (10 μl, 0,17 mmol) y carbonato potásico (73 mg, 0,53 mmol). La mezcla se calentó durante 35 min a 130 °C en un reactor de microondas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se repartió entre

HCl acuoso 1 N (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (37 mg, 46%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,41 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 8,29 (d, J = 1,10 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,51 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 0,74 Hz, 1 H) 7,39 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,20-7,30 (m, 2 H) 5,65 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 3,80 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

5

10

**Ejemplo 33.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestril)-3-(1H-imidazol-2-il)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.16**).

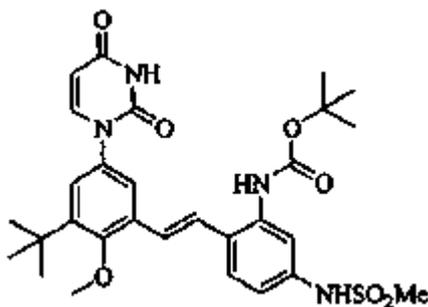


A una solución del producto del **Ejemplo 30, Parte A** (50 mg, 0,10 mmol) en EtOH (2 ml) se le añadió glioxal (57 µl, 0,50 mmol) y NH<sub>4</sub>OH acuoso concentrado (70 µl, 0,50 mmol). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. A la mezcla se le añadió HCl ac. 1 N a pH = 7 y la mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (27 mg, 50%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,39 (s, 1 H) 11,40 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 7,89 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,66 - 7,76 (m, 2 H) 7,38 (t, J = 2,21 Hz, 2 H) 7,23-7,31 (m, 2 H) 7,06-7,21 (m, 3 H) 5,63 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 3,78 (s, 3 H) 3,07 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H).

15

20

**Ejemplo 34.** Preparación de 2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxiestiril)-5-(metilsulfonamido)fenilcarbamato de (*E*)-*tert*-butilo (compuesto **IB-L1-1.32**).



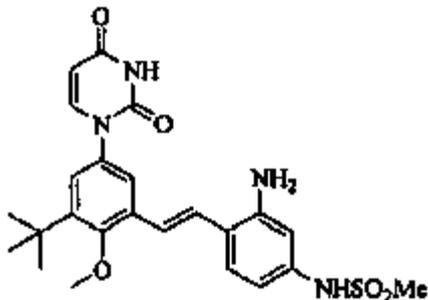
25

A una solución del producto del **Ejemplo 26** (75 mg, 0,146 mmol) en *tert*-butanol (4 ml) se le añadió difenil-fosforil azida (47 µl, 0,219 mmol) y trietilamina (31 µl, 0,219 mmol). La mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla enfriada se repartió entre H<sub>2</sub>O (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtraron y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 3% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el compuesto del título (16 mg, 19%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,45 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 7,75 (d, J = 7,72 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,10-7,33 (m, 4 H) 7,04 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H) 3,78 (s, 3 H) 3,02 (s, 3H) 1,45 (s, 9 H) 1,38 (s, 9 H).

30

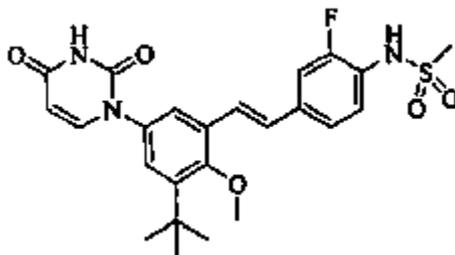
35

**Ejemplo 35.** Preparación de (*E*)-*N*-(3-amino-4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.28**).



5 El procedimiento descrito para la preparación del Ejemplo 34 proporcionó el compuesto del título, que se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando metanol al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente (6 mg, 9%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,44 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 9,55 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,33 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 7,15 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 6,56 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 6,44 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1 H) 5,66 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 5,56 (s, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 2,97 (s, 3 H) 1,37 (s, 9 H).

**Ejemplo 36.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.5**).



15 **Parte A.** Preparación de (3-fluoro-4-nitrofenil)metanol.

A una solución de ácido 3-fluoro-4-nitrobenzoico (2,0 g, 10,8 mmol) en THF (50 ml) a 0 °C se le añadió gota a gota complejo BH<sub>3</sub>-Me<sub>2</sub>S (2,215 ml, 22,15 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 h y después se agitó 65 °C durante 20 18 h. A la mezcla enfriada se le añadió ice (50 g), seguido de HCl ac. 1 N (100 ml) y la mezcla resultante se extrajo con EtOAc (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,79 g, 97%).

25 **Parte B.** Preparación de 4-(bromometil)-2-fluoro-1-nitrobenceno.

Una solución del producto de la Parte **A** (1,79 g, 10,46 mmol), *N*-bromosuccinimida (2,234 g, 12,55 mmol) y trifetilfosfina (3,29 g, 12,55 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 ml) y THF (50 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre H<sub>2</sub>O (200 ml) y EtOAc (400 ml) y la capa orgánica se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando 1:1 de EtOAc:hexanos como eluyente para dar el compuesto del título (1,14 g, 47%).

**Parte C.** Preparación de dietil 3-fluoro-4-nitrobenzilosfonato.

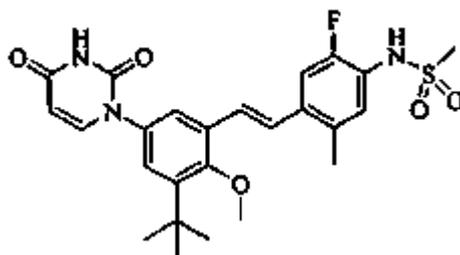
35 El producto de la Parte **B** (1,25 g, 5,34 mmol) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 6, Parte B** para proporcionar el producto del título (0,75 g, 48%).

Parte D. Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida.

40 El producto de la Parte **C** (0,193 g, 0,662 mmol) se sometió a las condiciones descritas en el **Ejemplo 13A, Parte E, Parte F y Parte G** para proporcionar el producto del título en forma de un sólido incoloro (15 mg, 5%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,43(s, 1H), 9,67(s, 1H), 7,76(d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,62(m,2H), 7,41 (m,2H), 7,38(m,1 H), 7,23 (m,2H), 5,66 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 3,80 (s,3H), 3,05 (s,3H), 1,38 (s,9H).

45

**Ejemplo 37**, Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.15**).



5 **Parte A.** Preparación de *N*-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida.

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-5-metilánilina (2,04 g, 10,0 mmol) en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> anhidro (20 ml) y piridina (3,23 ml, 40,0 mmol) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,86 ml, 11,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se retiró al vacío y el residuo se repartió entre EtOAc y HCl ac. 1 M. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> acuoso saturado y salmuera, y después se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,80 g, 99%).

15 **Parte B.** Preparación de *N*-(4-etinil-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto de la Parte A (3,0 g, 10,63 mmol), trifenilfosfina (0,279 g, 1,06 mmol), acetato de trimetilsililo (6,0 ml, 42,5 mmol) y acetato de paladio (II) (0,12 g, 0,53 mmol) en trietilamina (30 ml) y tolueno (15 ml) en una atmósfera de N<sub>2</sub> se calentó a 80 °C durante 5 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se repartió entre EtOAc y HCl ac. 1 M. La capa orgánica se lavó con NaHCO<sub>3</sub> saturado y salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando un gradiente disolvente del 10% al 35% de EtOAc en hexanos para dar un aceite (3,0 g, 94%). A una solución del aceite (3,0 g, 10,0 mmol) en MeOH (50 ml) se le añadió NaOH ac. 1 M (21 ml, 21,0 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 45 min. La mezcla se repartió entre EtOAc y HCl ac. 1 M y la capa orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. El agente de secado se retiró por filtración y el filtrado se concentró al vacío para dar el compuesto del título en forma de un sólido (2,3 g, cuant.).

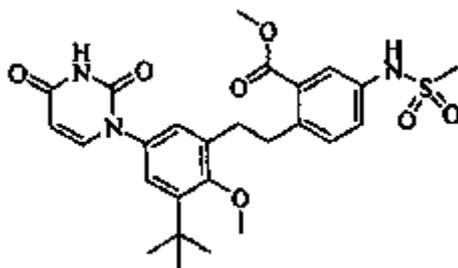
25 **Parte C.** Preparación de ácido (*E*)-5-fluoro-2-metil-4-(metilsulfonamido)estirilborónico.

El producto de la Parte B (0,20 g, 0,88 mmol) se sometió a las condiciones descritas para la preparación del Ejemplo 13B, Parte B para dar el compuesto del título (42 mg, 17%).

30 **Parte D.** Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluoro-5-metilfenil)metanosulfonamida.

35 El producto de la Parte C (40 mg, 0,15 mmol) se sometió a las condiciones descritas para la preparación del Ejemplo 13B, Parte I para dar el compuesto del título (51 mg, 83%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,42 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 9,59 (s, 1 H) 7,70-7,78 (m, 2 H) 7,66 (d, J = 11,77 Hz, 1H) 7,20-7,32 (m, 3 H) 5,65 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,79 (s, 3 H) 3,05 (s, 3 H) 2,38 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

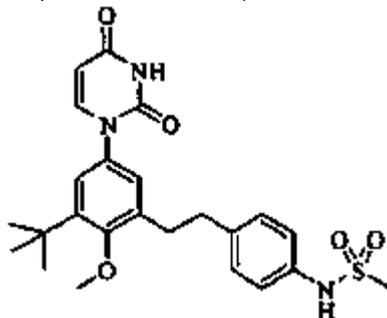
40 **Ejemplo 38**, Preparación de 2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (compuesto **IB-L5-2-1.1**).



45 A una solución del producto del Ejemplo 25 (40 mg, 0,076 mmol) en MeOH (2 ml) y THF (2 ml) se le añadió Pd al 10%/C (20 mg) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de H<sub>2</sub> durante 16 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró al vacío para dar un sólido (27,5 mg, 68%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,39 (s, 1 H) 9,88 (s, 1 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,20 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,13 (d, J

= 2,94 Hz, 1 H) 5,64 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 3,83 (s, 3 H) 3,75 (s, 3 H) 3,14 (dd, J = 10,30, 5,88 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 1,34 (s, 9 H).

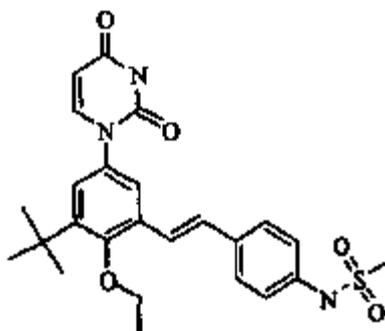
5 **Ejemplo 39**, Preparación de *N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L5-2-1.2**).



10 El producto del **Ejemplo 13B, Parte M** (200 mg, 0,426 mmol) se disolvió en MeOH (10 ml) seguido de la adición de Paladio al 10% carbono activado (50 mg). La mezcla resultante se evacuó y se acopló un globo de hidrógeno, después se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. Después, la mezcla se filtró a través de Celite y el filtrado se concentró al vacío hasta un aceite que se disolvió en etanol (4 ml), después se añadió una solución 1 N de hidróxido sódico acuoso (3,8 ml, 3,8 mmol) y la solución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después, el etanol se retiró al vacío y se añadió una solución 1 N de ácido clorhídrico acuoso (4 ml) para acidificar la mezcla seguido de la extracción con EtOAc (2 x 10 ml). Los extractos orgánicos se combinaron, se secaron y se purificaron por

15 cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH al 5% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (82 mg, 41%). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 5,64 (d, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (s a, 4H), 1,35 (s, 9H).

20 **Ejemplo 40**. Preparación de (*E*)-*N*-(4-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1-(2H)-il)-2-etoxiestiril)-fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.30**).



25 **Parte A**. Preparación de 2-*tert*-butil-4-yodofenol.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2-*tert*-butilfenol (3,76 g, 25 mmol) en MeOH (50,0 ml) para dar una solución incolora. Se añadió hidróxido sódico (1,200 g, 30,0 mmol) y la mezcla se agitó hasta que el hidróxido se disolvió por completo. La solución se enfrió a 0 °C y se trató con yoduro sódico (1,75 g, 11,6 mmol) seguido de la adición gota a gota de solución de hipoclorito sódico al 10% (7,2 ml, 11,6 mmol). La adición de yoduro sódico

30 seguido de hipoclorito sódico se repitió dos veces y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se trató con una solución al 10% p/p de tiosulfato sódico, se agitó durante 30 min y se trató gota a gota con HCl concentrado a un pH constante de 1. La mezcla se extrajo 3 x con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO<sub>4</sub>), se filtraron y se concentraron. El aceite en bruto se sometió a cromatografía ultrarrápida en un cartucho de sílice Isco de 80 g eluyendo con hexano a >4:1 hexano/EtOAc para dar un aceite de color amarillo (5,2

35 g, 75%).

**Parte B**. Preparación de 2-bromo-6-*tert*-butil-4-yodofenol.

40 En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió el producto de la Parte **A** (4,8 g, 17,38 mmol) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,61 g, 9,13 mmol) en cloroformo (87 ml) para dar una solución de color naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h, dando como resultado una solución de color negro que se lavó con agua y salmuera, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se concentró. El aceite de color negro se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho

de sílice Isco de 120 g con hexano para dar un sólido de color rosáceo (4,84 g, 78%).

**Parte C.** Preparación de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-etoxi-5-yodobenceno.

- 5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto de la Parte **B** (888 mg, 2,5 mmol), yoduro de etilo (409 mg, 2,63 mmol) y carbonato potásico (415 mg, 3,00 mmol) en acetona (12 ml) para dar una suspensión de color verde. La mezcla se calentó a reflujo durante 16 h, se enfrió y se concentró. El residuo se repartió entre agua y EtOAc. La capa orgánica se lavó dos veces con salmuera, se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar  
10 una aceite de color rojo. El aceite se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre un cartucho de gel de sílice Isco de 40 g, eluyendo con hexano para dar un aceite transparente (820 mg, 86%).

**Parte D.** Preparación de 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-etoxifenil)pirimidin-2,4(1H,3H)-diona.

- 15 En un tubo para microondas de 20 ml en lavado abundante con nitrógeno se añadió el producto de la Parte **C** (0,4 g, 1,044 mmol), 1H-pirimidin-2,4-diona (0,140 g, 1,253 mmol) y fosfato potásico tribásico (0,465 g, 2,193 mmol) en DMSO (5 ml) para dar una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (0,047 g, 0,209 mmol) y la mezcla se roció con nitrógeno durante 10 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (0,020 g, 0,104 mmol) y la mezcla se roció una vez más durante 10 min, se colocó en una atmósfera de nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 18  
20 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua, ajustando el pH a 1 con HCl. La capa acuosa se extrajo 2 x con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO<sub>3</sub> saturado y NaCl saturado. La capa orgánica se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se agitó con sílice funcionarizado con 3-mercaptopropilo durante 1 h, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre un cartucho de sílice Isco de 12 g, eluyendo con MeOH al 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> para dar un polvo de color blanco (266 mg, 69%).

- 25 **Parte E.** Preparación de (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxistiril)fenil)metanosulfonamida.

- Una mezcla del producto de la Parte **D** (55,1 mg, 0,15 mmol), el producto del **Ejemplo 13B, Parte B** (36,2 mg, 0,150 mmol), fosfato potásico tribásico (63,7 mg, 0,300 mmol) y bicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno paladio (4,89 mg, 7,50 μmol) en THF (3 ml) agua (1 ml) se roció durante 10 min con nitrógeno, después se cerró herméticamente y se calentó a 50 °C durante 4 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con HCl 1 M, NaHCO<sub>3</sub> saturado, NaCl saturado, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) y se trató de manera simultánea con gel de sílice funcionarizado con mercaptopropilo, se filtró concentró. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando MeOH 2% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> como eluyente para dar el  
30 compuesto del título en forma de un sólido (40 mg, 55%) p.f. 265-266 °C. <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,42 (s, 1 H) 9,87 (s, 1 H) 7,76 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,55 - 7,66 (m, 3 H) 7,17 - 7,27 (m, 5 H) 5,65 (dd, J = 7,72, 1,47 Hz, 1 H) 3,89 (c, J = 6,74 Hz, 2 H) 3,02 (s, 3 H) 1,45 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando la descripción anterior:

- 40 (E)-N-(4-(1-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)prop-1-en-2-il)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.6**).

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2,14 (s, 3 H) 2,70 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,68 (s, 3 H) 3,78 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 6,82 (s, 1 H) 7,10 - 7,17 (m, 2 H) 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,59 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 9,78 (s, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

- 45 (Z)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.10**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,23 (s, 1 H) 9,74 (s, 1 H) 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,13 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 6,92 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 6,54 - 6,67 (m, 2 H) 3,78 (s, 3 H) 3,57 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 2,60 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 1,34 (s, 9 H).

- 50 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)-N-(metilsulfonyl)-acetamida (compuesto **IA-L1-1.11**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,36 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,39 - 7,50 (m, 3 H) 7,25 (d, J = 16,55 Hz, 1 H) 7,19 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 3,74-3,85 (m, 5 H) 3,54 (s, 3 H) 2,72 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 1,94 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

- 55 (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IA-L1-1.13**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,36 (s, 9 H) 2,70 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,74 (s, 3 H) 3,77 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 5,34 (s, 1 H) 6,57 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 6,98 (s, 1 H) 7,07 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,17 (s, 2 H) 7,30 (d, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,45 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 10,32 (s, 1 H).

- 60 (Z)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.20**). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ ppm 1,37 (s, 9H), 2,71 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 3,75 (s, 3H), 3,79 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 7,23 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,25 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 9,80 (s, 1H), 10,30 (s, 1H).

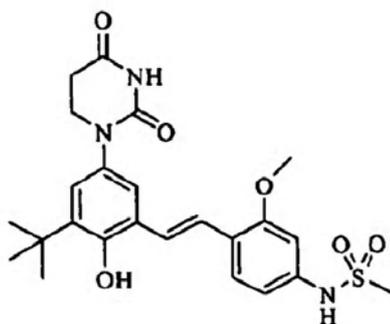
65

- N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.21**). (mezcla racémica (1:1) de los compuesto **IA-L1-1.4** y **IA-L1-1.5**).
- 5 (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-nitrostiril)fenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IA-L1-1.22**).
- 1-{3-*terc*-butil-5-[(Z)-2-cloro-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenil}-dihidropirimidin-2,4-diona (compuesto **IA-L1-1.23**).
- 1-{3-*terc*-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-propenil]-fenil}-dihidro-pirimidin-2,4-diona (compuesto **IA-L1-1.24**).
- 10 1-{3-*terc*-Butil-5-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil}-dihidro-pirimidin-2,4-diona (compuesto **IA-L1-1.25**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,33 (s, 9 H) 2,70-2,77 (m, 2 H) 3,84 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 7,33 (s, 1H) 7,49 (d, J = 4,04 Hz, 2 H) 7,56 (d, J = 5,88 Hz, 2 H) 7,89 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,25 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 10,40 (s, 1H)
- 15 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-metoxi-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IA-L1-1.27**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 10,33 (s, 1 H) 9,86 (s, 1 H) 7,64 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,26 (s, 2 H) 7,12 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 6,89 (s, 1 H) 6,85 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H) 3,84 (s, 3H) 3,78 (t, J = 6,80 Hz, 2H) 3,74 (s, 3H) 3,04 (s, 3 H) 2,71 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 1,37 (s, 9 H)
- 20 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-3-formil-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.6**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 1,39 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,81 (s, 3H) 5,66 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H) 7,26 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,30 (d, J = 16,18 Hz, 1H) 7,51 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,69 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,73-7,78 (m, 2 H) 7,97 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 8,06 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 10,15 (s, 1H) 10,45 (s, 1H) 11,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H)
- 25 N-[4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]vinil)-3-(hidroxiiminometil)-fenil]-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.8**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9 H) 3,03 (s, 3 H) 3,79 (s, 3 H) 5,66 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,16 (d, J = 15,81 Hz, 1 H) 7,22 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,26 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1 H) 7,59 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,63 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,73 - 7,83 (m, 3 H) 8,64 (s, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 11,42 (d, J = 2,21 Hz, 1H)11,50 (s, 1H).
- 30 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-(2-metoxietil)-benzamida (compuesto **IB-L1-1.9**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9 H) 3,05 (s, 3 H) 3,20 (s, 3 H) 3,37-3,49 (m, 4H) 3,78 (s, 3H) 5,64 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,15 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,24 (s, 2H) 7,28 (dd, J = 8,46, 2,21 Hz, 1H) 7,42 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 8,49 (t, J = 5,15 Hz, 1H) 9,99 (s, 1H) 11,42 (s, 1H).
- 35 Éster etílico del ácido 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzoico (compuesto **IB-L1-1.11**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,31 (t, J = 7,17 Hz, 3 H) 1,38 (s, 9H) 3,05 (s, 3H) 3,79 (s, 3H) 4,33 (c, J = 7,23 Hz, 2H) 5,65 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H) 7,15-7,25 (m, 2H) 7,46 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,68 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,71-7,81 (m, 2H) 7,90 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,42 (d, J = 1,84 Hz, 1H).
- 40 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.12**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1,49 (s, 9 H) 3,02 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,22 (m, 3H) 7,41 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 16,18 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,78 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 9,90 (s, 1 H) 11,47 (s, 1H).
- 45 2-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N,N-dimetilbenzamida (compuesto **IB-L1-1.14**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,37 (s, 9 H) 2,76 (s, 3 H) 3,03 (s, 3H) 3,05 (s, 3H) 3,76 (s, 3H) 5,64 (dd, J = 7,91, 1,65 Hz, 1H) 6,95 (d, J = 16,55 Hz, 1H) 7,02 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,17 - 7,25 (m, 2H) 7,27 (dd, J = 8,64, 2,39 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,74 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 10,03 (s, 1H) 11,39 -11,43 (m, 1 H).
- 50 2-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-metilbenzamida (compuesto **IB-L1-1.17**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9 H) 2,77 (d, J = 4,41 Hz, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,77 (s, 3 H) 5,64 (dd, J = 7,72, 1,84 Hz, 1 H) 7,16-7,33 (m, 5 H) 7,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 8,37 (c, J = 4,41 Hz, 1H) 10,00 (s, 1 H) 11,40 (d, J = 1,84 Hz, 1H).
- 55 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-N-(1,1-dioxotetrahidro-1λ<sup>6</sup>-tiofen-3-il)-5-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida (compuesto **IB-L1-1.18**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,37 (s, 9 H) 2,17 - 2,47 (m, 2 H) 2,70 (s, 3 H) 3,06 (s, 3 H) 3,15 - 3,31 (m, 2 H) 3,36 - 3,51 (m, 2 H) 3,77 (s, 3 H) 5,37 (dt, J = 17,74, 8,96 Hz, 1H) 5,65 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 6,93 (d, J = 16,18 Hz, 1 H) 7,05 (d, J = 2,2 Hz, 1 H) 7,19-7,35 (m, 3H) 7,50 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,87 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,38 (d, J = 2,21 Hz, 1H).
- 60
- 65

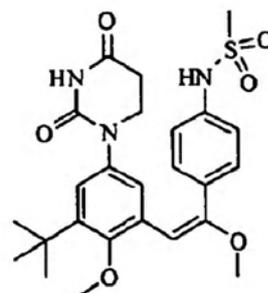
- 5 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.20**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,31 (s, 1 H) 9,77 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2H) 7,17 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 2H) 7,01 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 6,53-6,71 (m, 2 H) 5,56 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 1,35 (s, 9 H)
- 10 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-benzamida (compuesto **IB-L1-1.21**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,78 (s, 3 H) 5,64 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,18-7,34 (m, 5H) 7,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,54 (s, 1H) 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H).
- 15 N-(3-(azetidín-1-carbonil)-4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.22**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9H) 3,07 (s, 3 H) 3,78 (s, 3H) 5,64 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,18-7,34 (m, 5H) 7,43 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,54 (s, 1 H) 7,73 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,84 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,93 (s, 1H).
- 20 2-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-(2-metoxietil)-N-metilbenzamida (compuesto **IB-L1-1.24**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9H) 2,81 (s, 3H) 3,07 (s, 3H) 3,23 (s, 3H) 3,29 (t, J = 5,33 Hz, 1H) 3,39 (t, J = 4,96 Hz, 1H) 3,62 (t, J = 4,78 Hz, 2 H) 3,82 (s, 3H) 5,68 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 6,96-7,07 (m, 1H) 7,09-7,17 (m, 1H) 7,23-7,38 (m, 3H) 7,49 (dd, J = 16,55, 2,57 Hz, 1H) 7,71-7,76 (m, 1H) 7,83-7,94 (m, 1H).
- 25 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-isopropoximetilfenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.25**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,16 (d, J = 5,88 Hz, 6H) 1,38 (s, 9H) 3,01 (s, 3H) 3,69 (dt, J = 12,13, 6,07 Hz, 1H) 3,79 (s, 3H) 4,59 (s, 2H) 5,65 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H) 7,13-7,29 (m, 4H) 7,32-7,40 (m, 1H) 7,59 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 8,09 Hz, 2H) 9,86 (s, 1 H) 11,43 (d, J = 1,84 Hz, 1H).
- 30 N-[4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-fenil]-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.27**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,37 (s, 9 H) 1,73-1,89 (m, 4H) 3,03-3,12 (m, 5H) 3,51 (t, J = 6,80 Hz, 2H) 3,76 (s, 3H) 5,64 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H) 6,99-7,06 (m, 1H) 7,08 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,19-7,31 (m, 3H) 7,46 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,75 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,82 (d, J = 8,82 Hz, 1 ) 10,01 (s, 1H) 11,41 (d, J = 2,21 Hz, 1H).
- 35 N-[4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(3-hidroxiazetidín-1-ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.29**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,38 (s, 9H) 2,78-2,85 (m, 2H) 2,99 (s, 3H) 3,50-3,58 (m, 2H) 3,71 (s, 2H) 3,79 (s, 3H) 4,19 (td, J = 12,41, 6,07 Hz, 1H) 5,29 (d, J = 6,25 Hz, 1H) 5,66 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,10-7,18 (m, 2H) 7,20 (t, J = 2,21 Hz, 2H) 7,35-7,42 (m, 1 H) 7,63 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,69 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,76 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 9,78 (s, 1H) 11,42 (s, 1H).
- 40 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-133**). <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,40 (s, 9 H) 1,72 -1,95 (m, 4 H) 2,84 (s, 2 H) 2,88 - 2,98 (m, 2 H) 3,01 (s, 3H) 3,81 (s, 3H) 3,86 - 4,23 (m, 2 H) 5,63 (d, J = 7,81 Hz, 1H) 7,17 (d, J = 15,63 Hz, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 2 H) 7,32 - 7,38 (m, 1 H) 7,47 (d, J = 16,11 Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,61 (d, J = 7,81 Hz, 1 H) 7,70 (d, J = 6,35 Hz, 1 H) 9,42 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H).
- 45 N-(4-((Z)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida (compuesto **IB-L1-1.34**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm 11,31 (s, 1H) 9,77 (s, 1 H) 7,53 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,23 (d, J = 8,46 Hz, 2 H) 7,17 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,06 (d, J = 8,82 Hz, 2 H) 7,01 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 6,53 - 6,71 (m, 2 H) 5,56 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 3,81 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H) 1,35 (s, 9 H)
- 50 N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1-(2H)-il)fenetil)fenil)metano sulfonamida (compuesto **IA-L5-2-1,2**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,25 (s, 9 H) 2,69 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 2,83 (s, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 3,75 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 6,99-7,21 (m, 7 H) 9,60 (s, 1 H) 10,31 (s, 1 H).
- 55 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metilo (compuesto **IB-L5-2-1.1**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1,34 (s, 9 H) 2,83 - 2,92 (m, 2 H) 2,96 (s, 3 H) 3,14 (dd, J = 10,30, 5,88 Hz, 2 H) 3,75 (s, 3 H) 3,83 (s, 3H) 5,64 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,13 (d, J = 2,94 Hz, 1H) 7,20 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,28 - 7,36 (m, 2 H) 7,61 - 7,71 (m, 2 H) 9,88 (s, 1 H) 11,39 (s, 1 H)
- 60 N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L5-2-1.2**). <sup>1</sup>H RMN (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11,39 (s, 1H), 9,60 (s, 1H), 7,65 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (m, 3H), 7,17 (m, 3H), 5,64 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88 (s a, 4H), 1,35 (s, 9H)

Los siguientes compuestos pueden prepararse utilizando la descripción anterior:

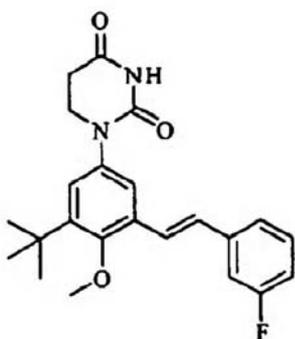
Tabla A



IA-L1-1.2



IA-L1-1.7



IA-L1-1.15

#### Ensayo de inhibición de la polimerasa del VHC

- 5 Se incubaron diluciones en serie con factor de dilución dos (ensayo de inhibición fraccional) o un intervalo de diluciones más estrecho abarcando la  $CI_{50}$  del inhibidor (ensayo de unión estrecha) de los inhibidores con Tris-Cl 20 mM, pH 7,4,  $MnCl_2$  2 mM, ditioneitol 1 mM, ácido etilendiamina tetraacético (EDTA), GTP de 60 a 120  $\mu M$  y  $\Delta 21$  NS5B (Cepa 1B del VHC (BK, n° de acceso de Genbank M58335 o H77, número de acceso de Genbank AF011751) de 20 a 50 nM durante 15 min a temperatura ambiente. La reacción comenzó con la adición de CTP 20  $\mu M$ , ATP 20  $\mu M$ ,  $^3H$ -UTP 1  $\mu M$  (10 mCi/ $\mu mol$ ), molde de ARN 5 nM e inhibidor de RNasa 0,1 U/ $\mu l$  (RNasin, Promega) y se dejó
- 10 proseguir durante 2 a 4 h a temperatura ambiente. El volumen de reacción era de 50  $\mu l$ . La reacción finalizó con la adición de 1 volumen de espermina 4 mM en Tris-Cl 10 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM. Después de una incubación durante al menos 15 min a temperatura ambiente, el ARN precipitado se capturó por filtración a través de un filtro GF/B (Millipore) en un formato de 96 pocillos. Después, la placa filtradora se lavó tres veces con 200  $\mu l$  de cada uno de espermina 2 mM, Tris-Cl 10 mM, pH 8,0, EDTA 1 mM y 2 veces con etanol. Después de secar al aire, a cada pocillo se añadieron 30  $\mu l$  de cóctel de centelleo Microscint 20 (Packard) y el rpm retenido se determinó por recuento mediante centelleo. Los valores  $CI_{50}$  se calcularon mediante una ecuación de regresión no lineal de dos variables usando un control no inhibido y una muestra de control completamente inhibida para determinar el mínimo y el máximo de la curva. Los ensayos de unión estrecha se realizaron sobre los compuestos que mostraban valores  $CI_{50}$  menores de 0,005  $\mu M$ , en el ensayo de inhibición fraccional para medir más exactamente los valores  $CI_{50}$ . El rpm retenido se representó gráficamente frente a la concentración del inhibidor y se ajustó a una ecuación 1 usando
- 20 regresión no lineal (ref. 1) para obtener los valores  $CI_{60}$ :

$$\text{rpm retenido} = A[\sqrt{(CI_{50}+I_t-E_t)^2+4*CI_{50}*E_t}-(CI_{50}+I_t-E_t)] \quad (\text{ecuación 1})$$

- 25 en la que  $A=V_{\text{máx}}[S]/2(K_m+[S])$ ;  $I_t$ = concentración de inhibidor total y  $E_t$ = concentración de enzima activa total

Ref. Morrison, J. F. y S.R. Stone. 1985. Approaches to the study and analysis of the inhibition of enzymes by slow- and tight-binding inhibitors. *Comments Mol. Cell. Biophys.* 2: 347-368.

- 30 La secuencia del ARN molde usada era: 5'-GGGCGAAUUG GGCCCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCC UUGGUGGCUC CAUCUJAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'.

- 35 Cuando los compuestos de esta invención se ensayaron mediante el método anterior inhibían la polimerasa 1A y/o

1B del VHC. La leyenda en la siguiente tabla es la siguiente: A –  $CI_{50} \leq 0,01 \text{ uM}$ ; B --  $0,1 \text{ uM} \geq CI_{50} > 0,01 \text{ uM}$ ; C --  $1 \text{ uM} \geq CI_{50} > 0,1 \text{ uM}$ ; y D –  $CI_{50} > 1 \text{ uM}$ ; ND – no determinado.

**Tabla  $CI_{50}$**

5

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
IA-L1-1.3	A	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	A	B	IA-L1-1.6	A	B
IA-L1-1.9	A	B	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	B	B	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	C	C	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	A	A	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	A	B
IA-L1-1.21	B	B	IA-L1-1.22	C	C
IA-L1-1.23	C	C	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	D	D	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	A	B	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	B	B	IB-L1-1.4	A	A
IB-L1-1.5	A	A	IB-L1-1.6	A	B
IB-L1-1.7	A	B	IB-L1-1.8	A	B
IB-L1-1.9	A	B	IB-L1-1.10	A	B
IB-L1-1.11	A	B	IB-L1-1.12	A	B
IB-L1-1.13	A	B	IB-L1-1.14	A	B
IB-L1-1.15	A	B	IB-L1-1.16	A	B
IB-L1-1.17	A	B	IB-L1-1.18	A	B
IB-L1-1.19	A	B	IB-L1-1.20	A	B
IB-L1-1.21	A	B	IB-L1-1.22	B	B
IB-L1-1.23	B	B	IB-L1-1.24	B	B
IB-L1-1.25	B	B	IB-L1-1.26	B	B
IB-L1-1.27	B	B	IB-L1-1.28	B	B
IB-L1-1.29	B	B	IB-L1-1.30	B	B
IB-L1-1.31	B	C	IB-L1-1.32	C	C
IB-L1-1.33	C	C	IB-L1-1.34	D	D
IB-L1-1.45	A	B	IB-L1-1.46	B	B
IB-L1-1.47	B	B	IB-L1-1.48	B	B
IB-L1-1.49	B	C	IB-L1-1.50	B	B
IB-L1-1.51	B	B	IB-L1-1.52	C	C
IB-L1-1.53	D	D	IB-L1-1.55	D	D
IA-L5-2-1.1	B	B	IA-L5-2-1.2	B	B
IB-L5-2-1.1	A	B	IB-L5-2-1.2	B	B
IA-L8-1.1	C	C			

### Ensayo del replicón la polimerasa del VHC

- 10 Se usaron dos líneas celulares de replicón subgenómico estables para la caracterización del compuesto en el cultivo de células: una se obtuvo del genotipo 1a-H77 y otra se obtuvo del genotipo 1b-Con1 (obtenido de Apath, LLC, St. Louis, MO). Todas las construcciones del replicón eran replicones subgenómicos bicistrónicos similares a los descritos por Bartenschiager y colaboradores (Lohmann et al., Replicon of Subgenomic Hepatitis C Virus RNAs in a Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285: 110-3(1999)). La construcción del replicón del genotipo 1a contenía NS3-NS5B
- 15 que codifica la región derivada de la cepa H77 del VHC (1a-H77) (Blight et al., Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a RNAs in Cell Culture, J. VIROL. 77: 3181-90 (2003)). El replicón también tenía un marcador indicador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprende el primer cistron de la construcción del replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistron la región codificante NS3-NS5B con adición de mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S22041. La construcción del replicón 1b-Con1 es idéntica a la del replicón
- 20 1a-H77, excepto que la región codificante NS3-NS5B se obtuvo de la cepa 1b-Con1 y las mutaciones adaptativas eran E1202G, T12801 y S22041. Las líneas celulares del replicón se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10% (v/v) , penicilina 100 UI/ml, estreptomycin 100 mg/ml (Invitrogen) y G418 200 mg/ml (Invitrogen).
- 25

Los efectos inhibidores de los compuestos sobre la replicación de VHC se determinaron midiendo la actividad del gen indicador luciferasa. Brevemente, las células que contenían el replicón se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo en DMEM 100 ul que contenía FBS al 5%. 16-24 h más tarde, los

- compuestos se diluyeron en dimetil sulfoxido (DMSO) para generar una reserva 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. Después, las series de dilución se diluyeron 100 veces más en el medio que contenía FBS al 5%. El medio con el inhibidor se añadió a las placas de cultivo de células durante una noche que ya contenían 100  $\mu$ l de DMEM con FBS al 5%. En los ensayos la medición de la actividad inhibidora en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo de células durante una noche se sustituyó por DMEM que contenía plasma humano al 40% y FBS al 5%. Las células se incubaron durante tres días en los incubadores de cultivo de tejidos y después se sometieron a lisis para la extracción del ARN. Para el ensayo luciferasa, a cada pocillo se le añadió tampón de Lisis Passive (Promega) y después las placas se incubaron durante 15 min con movimiento oscilante para realizar la lisis de las células. A cada pocillo se le añadió la solución de luciferina (de 50 a 100  $\mu$ l, Promega) y la actividad luciferasa se midió con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). El porcentaje de inhibición de la replicación del ARN del VHC se calculó para cada concentración de compuesto y los valores  $CE_{50}$  se calcularon usando un ajuste de curva de regresión no lineal para la ecuación logística de 4 parámetros y programa informático GraphPad Prism 4.
- 15 Cuando los compuestos de esta invención se ensayaron mediante el método anterior inhibían la polimerasa 1A y/o 1B del VHC. La leyenda en la siguiente tabla es la siguiente: A --  $CE_{50} \leq 0,01 \mu M$ ; B --  $0,1 \mu M \geq CE_{50} > 0,01 \mu M$ ; C --  $1 \mu M \geq CE_{50} > 0,1 \mu M$ ; y D -  $CE_{50} > 1 \mu M$ ; ND – no determinado.

Tabla  $CE_{50}$ 

20

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
IA-L1-1.3	B	A	IA-L1-1.4	A	A
IA-L1-1.5	B	A	IA-L1-1.6	B	B
IA-L1-1.9	B	A	IA-L1-1.10	B	B
IA-L1-1.11	A	A	IA-L1-1.12	C	C
IA-L1-1.13	D	D	IA-L1-1.14	D	D
IA-L1-1.16	B	B	IA-L1-1.17	B	B
IA-L1-1.18	C	C	IA-L1-1.20	B	B
IA-L1-1.21	A	A	IA-L1-1.22	D	C
IA-L1-1.23	D	D	IA-L1-1.24	D	D
IA-L1-1.25	ND	ND	IA-L1-1.26	B	B
IA-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.1	A	A
IB-L1-1.2	ND	B	IB-L1-1.4	B	A
IB-L1-1.5	B	A	IB-L1-1.6	A	A
IB-L1-1.7	A	A	IB-L1-1.8	B	A
IB-L1-1.9	B	A	IB-L1-1.10	A	A
IB-L1-1.11	B	A	IB-L1-1.12	B	B
IB-L1-1.13	B	A	IB-L1-1.14	B	A
IB-L1-1.15	A	A	IB-L1-1.16	C	B
IB-L1-1.17	B	A	IB-L1-1.18	B	B
IB-L1-1.19	B	A	IB-L1-1.20	B	A
IB-L1-1.21	B	A	IB-L1-1.22	B	A
IB-L1-1.23	C	A	IB-L1-1.24	B	A
IB-L1-1.25	B	A	IB-L1-1.26	B	A
IB-L1-1.27	B	A	IB-L1-1.28	A	A
IB-L1-1.29	C	C	IB-L1-1.30	C	B
IB-L1-1.31	D	D	IB-L1-1.32	C	B
IB-L1-1.33	C	B	IB-L1-1.34	B	A
IB-L1-1.45	B	A	IB-L1-1.46	C	A
IB-L1-1.47	C	B	IB-L1-1.48	C	A
IB-L1-1.49	D	D	IB-L1-1.50	C	B
IB-L1-1.51	D	D	IB-L1-1.52	D	C
IB-L1-1.53	ND	ND	IB-L1-1.55	ND	ND
IA-L5-2-1.1	C	B	IA-L5-2-1.2	C	C
IB-L5-2-1.1	B	A	IB-L5-2-1.2	C	B
IA-L6-1.1	C	B	IA-L8-1.1	C	C



$R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ ;

5 cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxilo, ciano, amino, imino, azido y aldehído, en el que:

el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo;

10 cada  $R^F$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo, en el que:

15 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

20 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquiloxi,

en el que:

25 una porción alquilsulfonilamino está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo;

cada  $R^G$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, en el que:

30 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

35 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo;

40 cada  $R^H$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi y alquinilsulfoniloxi, en el que:

45 cada uno de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

50 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo;

cada  $R^I$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo y heterocicililcarbonilo, en el que:

55 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo y alquinilcarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxilo, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, y

60 (b) el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino, en el que:

65 el carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, alquilo y oxo;

cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbocicililsulfonilamino,

heterociclilsulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino y alquinilsulfonilaminoimino, en el que:

5 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

10 (1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, oxo y amino, y

15 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo,

(b) la porción alquilo, alquenilo y alquilo de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que: el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi y alquiniloxi, en el que:

20 el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo;

25 (c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de dichos sustituyentes están opcionalmente sustituidas con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido y amino, en el que:

30 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo; y

35 cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo, en el que:

(a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo y alquinilsulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo, en el que:

40 el amino, aminosulfonilo y aminocarbonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo; y

(b) el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo.

45 2. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que:

$R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;

50  $R^3$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;

$R^4$  se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo- $C_1-C_4$ , carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que:

(a) el alquilo- $C_1-C_4$  está opcionalmente sustituido con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquiloxi y trimetilsililo, y

55 (b) el carbociclilo- $C_3-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, halo y alquilsulfonilamino;

$R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi y halo;

60 uno de  $R^A$  y  $R^B$  es hidrógeno y el otro se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, y halo;

$R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^G$ ,  $R^H$ ,  $R^I$ ,  $R^J$  y  $R^K$ ;

65 cada  $R^E$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en cloro, flúor, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, amino, imino, aldehído y alquilamino;

cada  $R^F$  es un alquilo seleccionado independientemente, opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en carboxi, halo, amino, imino y aminosulfonilo, en el que:

5 el amino, imino y aminosulfonilo están opcionalmente sustituidos con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino;

cada  $R^1$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, en el que:

10 el aminocarbonilo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo y alquilsulfonilamino;

cada  $R^J$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquilnilsulfonilamino y alquilsulfonilaminoimino, en el que:

15 (a) la porción amino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con un sustituyente seleccionado independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo y alquilsulfonilo, en el que:

20 (1) la porción carbociclilo del carbociclilalquilo y la porción heterociclilo del heterociclilalquilo están opcionalmente sustituidas con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquilo, halo, nitro, ciano, oxo y amino, y  
 25 (2) la porción amino del aminocarbonilalquilo está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alqueno y alquino,

(b) la porción alquilo, alqueno y alquino de dichos sustituyentes está opcionalmente sustituida con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo y ciano, en el que:

30 el amino está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y alquilo, en el que:

35 el alquilo está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo; y

cada  $R^K$  se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, en el que:

40 (a) el alquilsulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano y aminocarbonilo; y  
 (b) el aminosulfonilo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo seleccionados independientemente.

45 3. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que  $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^1$ ,  $R^J$  y  $R^K$ .

50 4. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que:

$R^1$  es hidrógeno;  
 $R^2$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y halo;  
 $R^3$  es hidrógeno;  
 55  $R^4$  es *tert*-butilo;  
 $R^5$  se selecciona entre el grupo que consiste en hidroxilo y metoxilo;  
 $R^A$  es hidrógeno; y  
 $R^B$  es hidrógeno.

60 5. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que:

$R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con uno, dos o tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en  $R^E$ ,  $R^F$  y  $R^J$ .

65 6. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en el que:

- $R^6$  se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo- $C_5-C_6$  y heterociclilo de 5-6 miembros, en el que cada uno de dichos sustituyentes está sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^F$  y  $R^J$ ;
- 5  $R^F$  es alquilsulfonilaminoalquilo; y  
 $R^J$  es alquilsulfonilamino.
7. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que:
- 10  $R^6$  es fenilo sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en  $R^F$  y  $R^J$ ;  
 $R^F$  es alquilsulfonilaminoalquilo; y  
 $R^J$  es alquilsulfonilamino.
8. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que L es  $C(R^A)=C(R^B)$ .
- 15 9. El compuesto o sal de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que  $\overset{*}{=}$  es un enlace doble carbono-carbono.
10. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que:
- 20  $R^A$  es hidrógeno; y  
 $R^B$  es hidrógeno.
11. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto se selecciona entre el grupo que consiste en:
- 25 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
(Z)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-clorovinil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-1-(3-*terc*-butil-5-(4-fluorostiril)-4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
30 (Z)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida;  
N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)ciclopropil)fenil)metanosulfonamida;  
35 N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
(Z)-N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-metoxivinil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-estirilfenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
40 (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-metoxistiril)fenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
(E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(5-fluoro-2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
45 (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(piridin-4-il)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(piridin-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-il)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
50 (E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonil)estiril)fenil)metanosulfonamida;  
2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)benzoato de (E)-metilo;  
ácido (E)-2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)benzoico;  
55 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(morfolin-4-carbonil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(hidroximetil)fenil)metanosulfonamida;  
(E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(metoximetil)fenil)metanosulfonamida;  
60 (E)-N-(4(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(isopentilamino)metil)fenil)metanosulfonamida;  
N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-((E)-(metoxiimino)metil)fenil)metanosulfonamida;  
65 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(oxazol-2-

- il)fenil)metanosulfonamida;  
 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-3-(1H-imidazol-2-  
 il)fenil)metanosulfonamida;  
 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-5-(metilsulfonamido)fenilcarbamato de (E)-  
 5 *terc*-butilo;  
 (E)-N-(3-amino-4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril) fenil)metanosulfonamida;
- (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluorofenil)metanosulfonamida;  
 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)-2-fluoro-5-metilfenil)  
 10 metanosulfonamida;  
 2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)-5-(metilsulfonamido)benzoato de metilo;  
 N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenetil)fenil)metanosulfonamida;  
 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
 (E)-N-(4-(1-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)prop-1-en-2-  
 15 il)fenil)metanosulfonamida;  
 (Z)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
 (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)-N-(metilsulfonil)acetamida;  
 (E)-1-(3-(4-aminoestiril)-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 (Z)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida;  
 20 N-(4-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluorovinil) fenil) metanosulfonamida;  
 (E)-1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(4-nitrostiril)fenil)dihidropirimidin-2,4(1H,3H)-diona;  
 1-(3-*terc*-butil-5-[(Z)-2-cloro-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-4-metoxi-fenilo-dihidropirimidin-2,4-diona;  
 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-propenil]-fenil)-dihidropirimidin-2,4-diona;  
 1-(3-*terc*-Butil-5-[(E)-2-(4-nitro-fenil)-vinil]-fenil)-dihidro-pirimidin-2,4-diona;  
 25 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(dioxo-tetrahidro-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-3-metoxifenil)-metanosulfonamida;  
 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-3-formil-fenil)-  
 metanosulfonamida;  
 N-[4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(hidroxiiminometil)-fenil]-  
 metanosulfonamida;  
 30 2-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-(2-  
 metoxietil)-benzamida;  
 éster etílico del ácido 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-  
 metanosulfonilaminobenzoico;  
 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;  
 35 2-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N,N-  
 dimetilbenzamida;  
 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-metil-  
 benzamida ;  
 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-N-(1,1-dioxotetrahidro-  
 40  $1\lambda^*6^*$ -tiofen-3-il)-5-metanosulfonilamino-N-metil-benzamida;  
 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(5-cloro-2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxifenil]-vinil)-fenil)-  
 metanosulfonamida;  
 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-  
 benzamida;  
 45 N-(3-(azetidín-1-carbonil)-4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-  
 fenil)-metanosulfonamida;  
 2-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-5-metanosulfonilamino-N-(2-  
 metoxietil)-N-metilbenzamida;  
 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-isopropoximetilfenil)-  
 50 metanosulfonamida;  
 N-[4-((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(pirrolidin-1-carbonil)-  
 fenil]-metanosulfonamida;  
 N-[4-1((E)-2-[3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-(3-hidroxi-azetidín-1-  
 ilmetil)-fenil]-metanosulfonamida;  
 55 N-(4-((E)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-3-pirrolidin-1-ilmetil-fenil)-  
 metanosulfonamida;  
 N-(4-((Z)-2-[3-*terc*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-2H-pirimidin-1-il)-2-metoxi-fenil]-vinil)-fenil)-metanosulfonamida;  
 y  
 N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)fenetil)fenil)metanosulfonamida.  
 60
12. El compuesto o sal de la reivindicación 1, en el que el compuesto (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-  
 dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida.
13. La sal de la reivindicación 1, en la que la sal es (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-  
 65 metoxistiril)fenil)metanosulfonamida, sal sódica.

14. La sal de la reivindicación 1, en la que la sal es (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida, sal potásica.
15. La sal de la reivindicación 1, en la que la sal es (E)-N-(4-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxistiril)fenil)metanosulfonamida, sal monopotásica.
16. Una composición que comprende (a) uno o más compuestos y/o sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15; (b) uno o más excipientes; y, opcionalmente, (c) uno o más agentes terapéuticos adicionales.
- 10 17. Uno o más compuesto y/o sales enumerados en una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un mamífero que necesite dicho tratamiento.

Figura 1

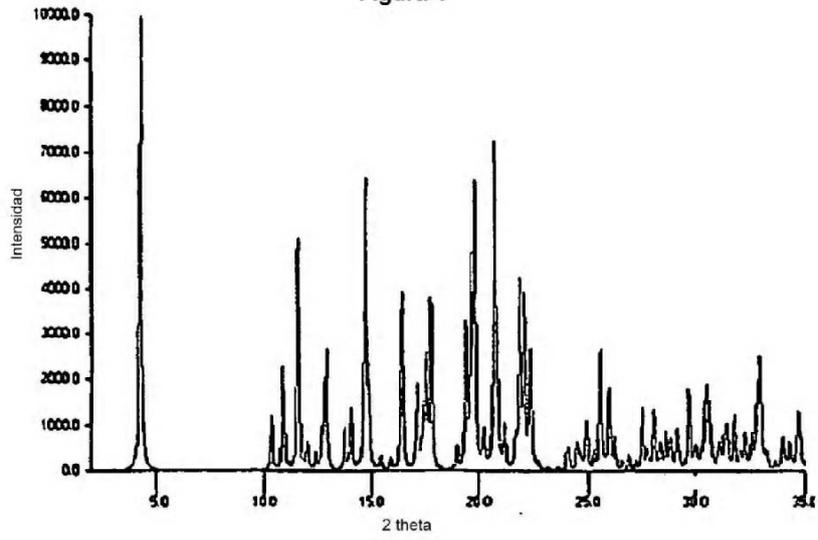


Figura 2

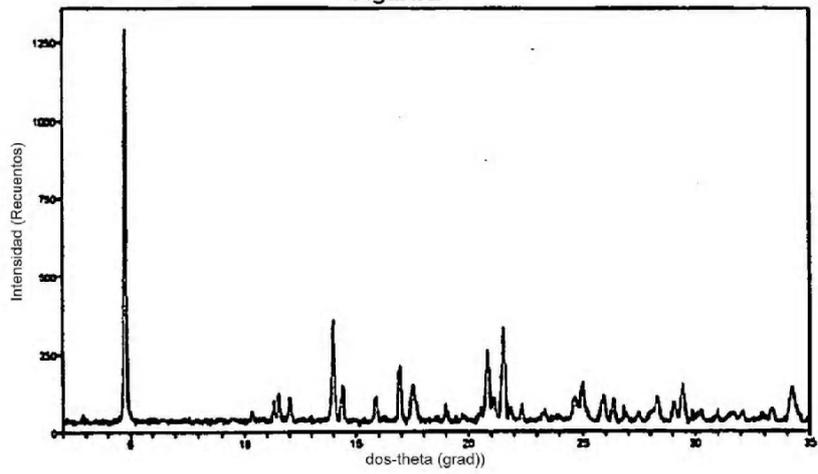


Figura 3

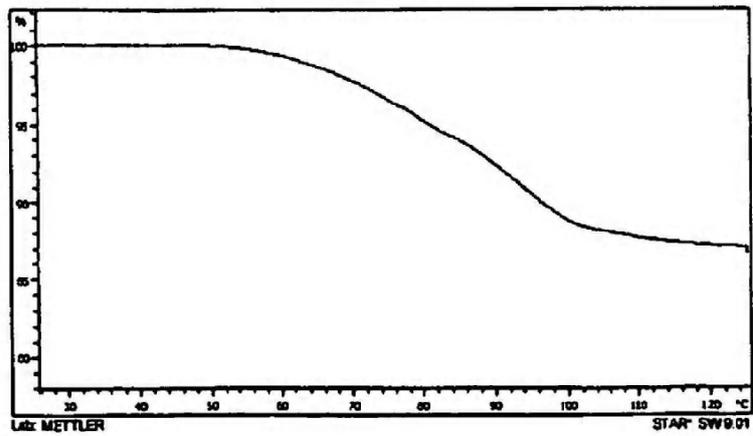


Figura 4

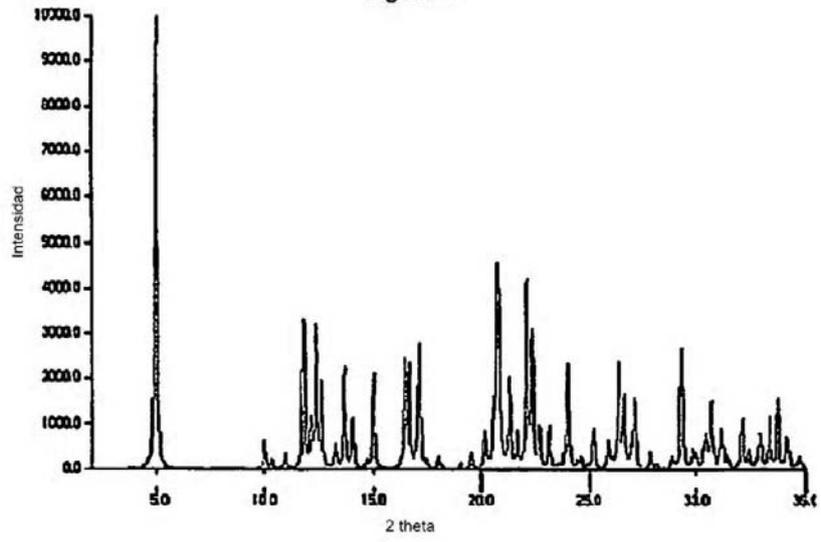


Figura 5

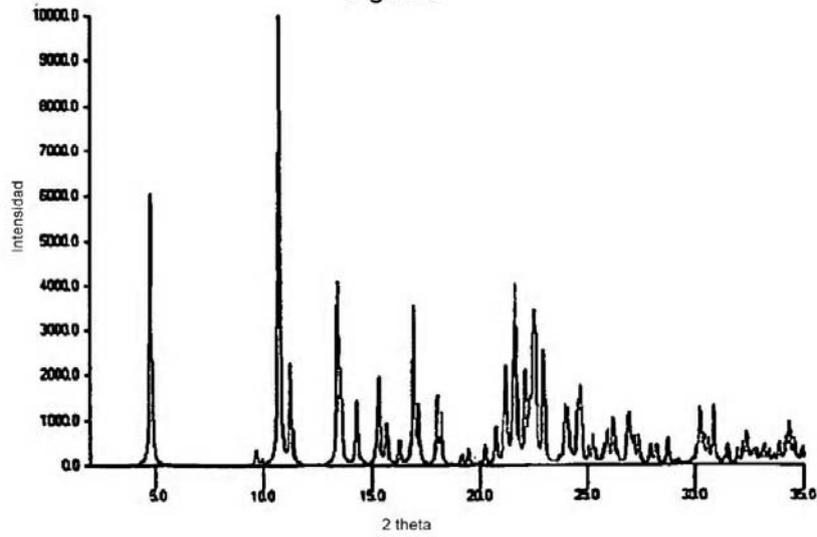


Figura 6

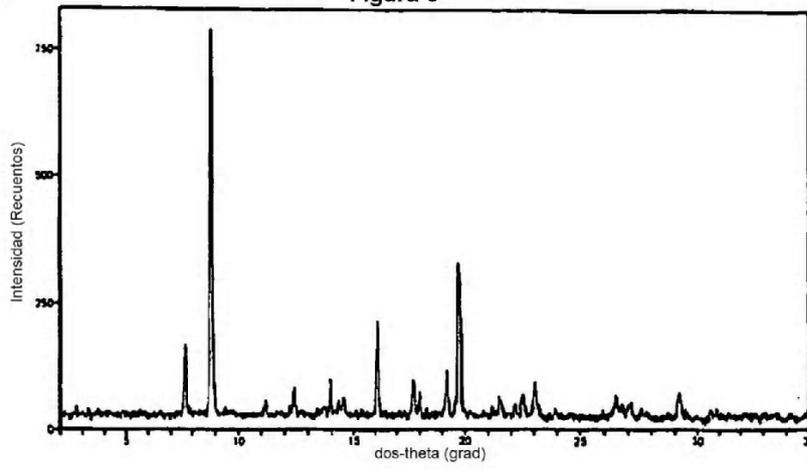


Figura 7

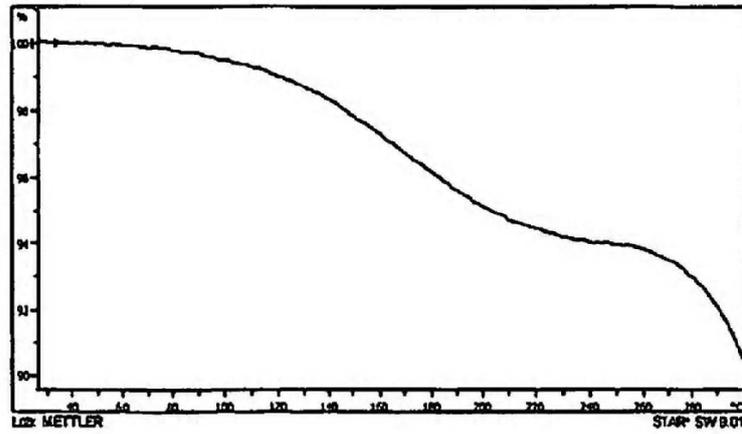


Figura 8

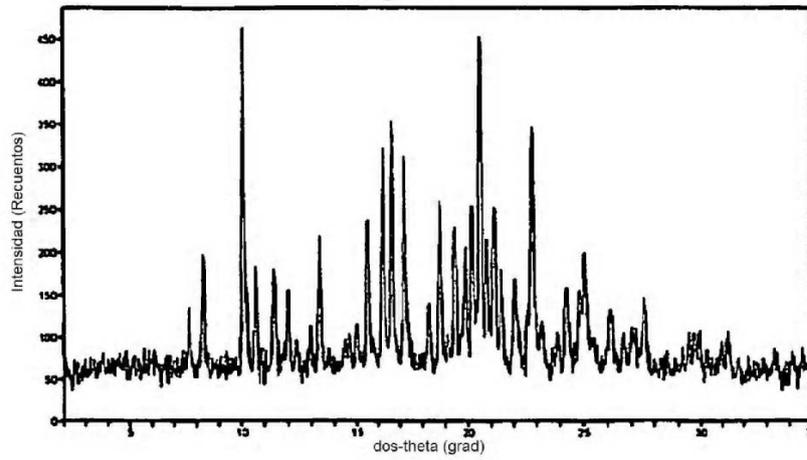


Figura 9

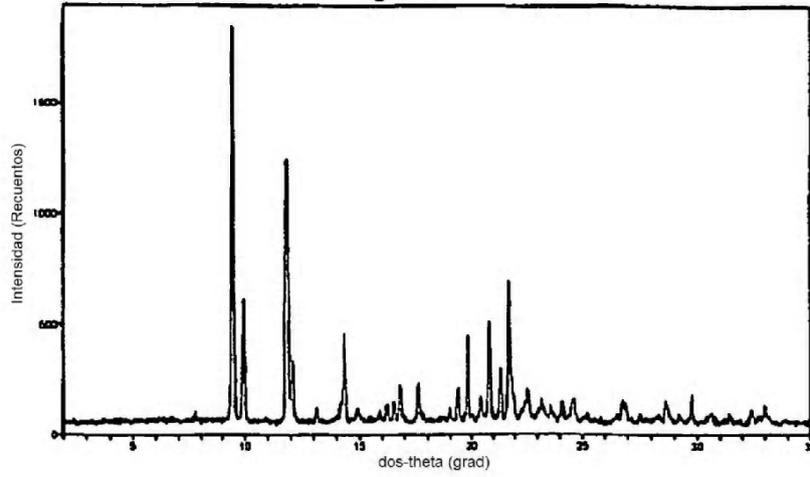


Figura 10

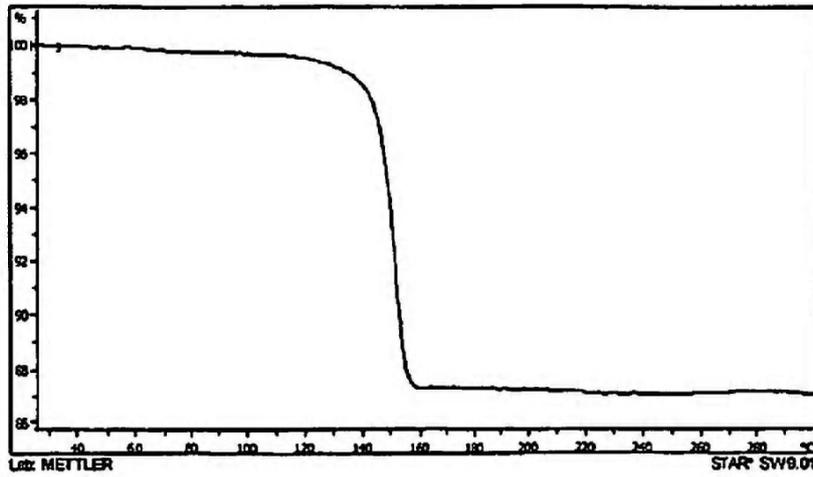


Figura 11

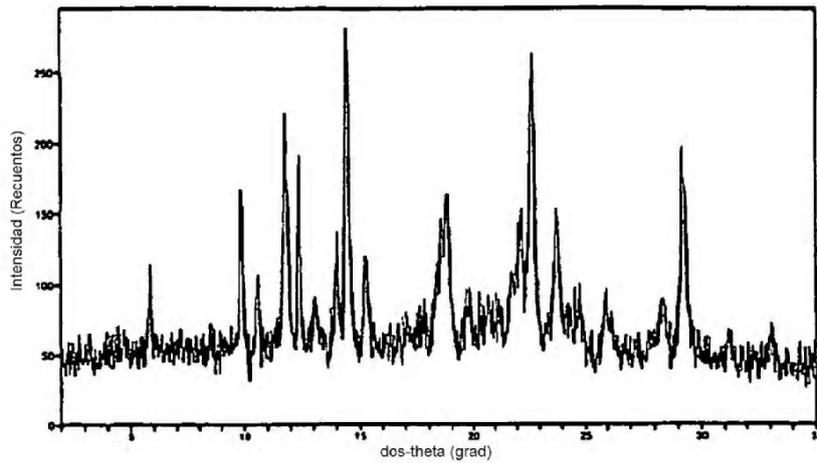


Figura 12

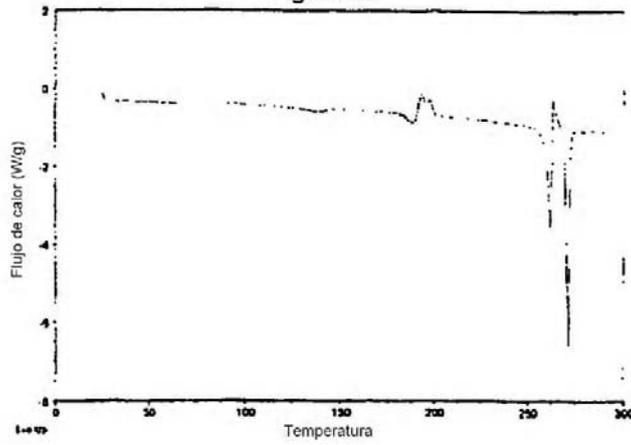


Figura 13

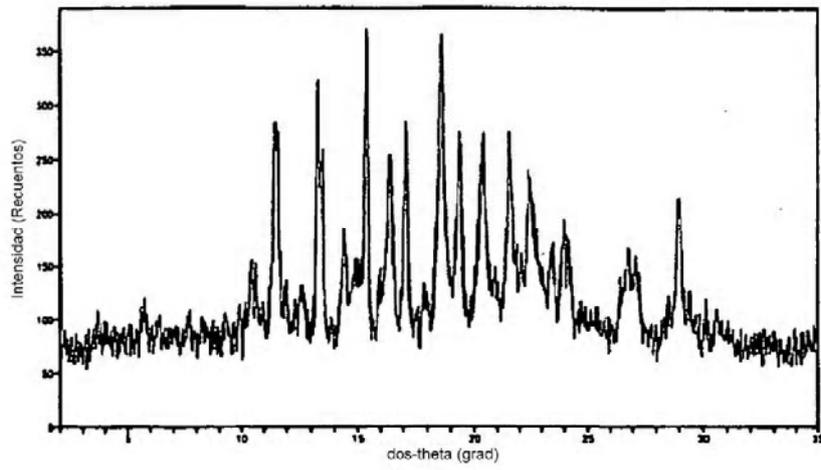


Figura 14

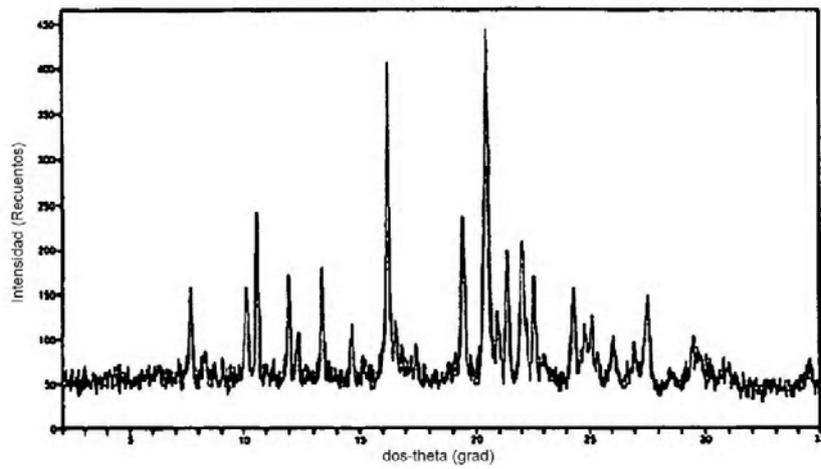


Figura 15

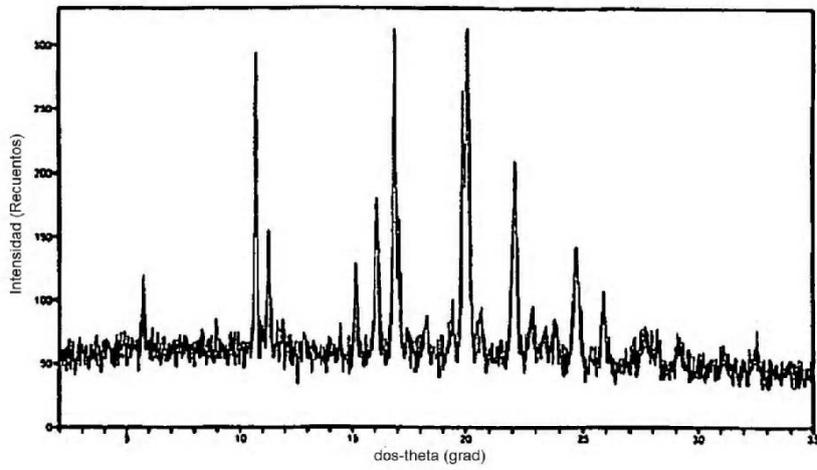


Figura 16

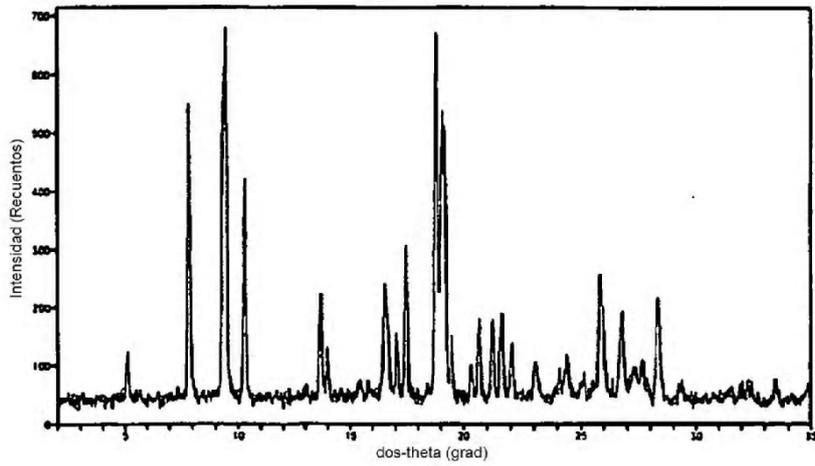


Figura 17

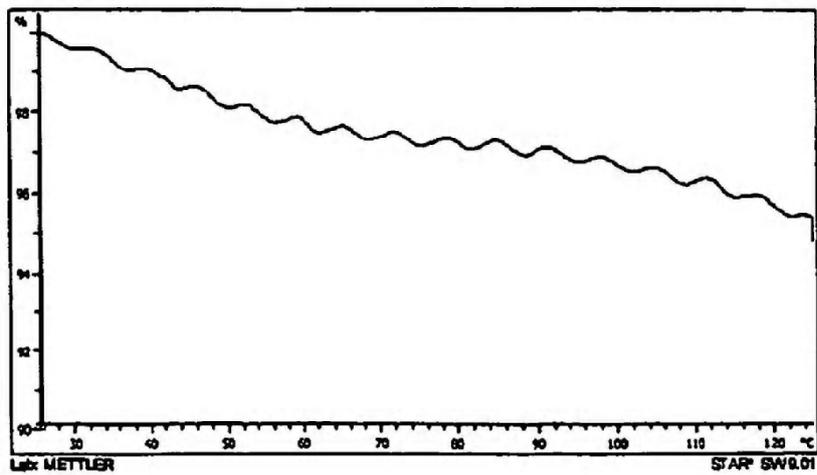


Figura 18

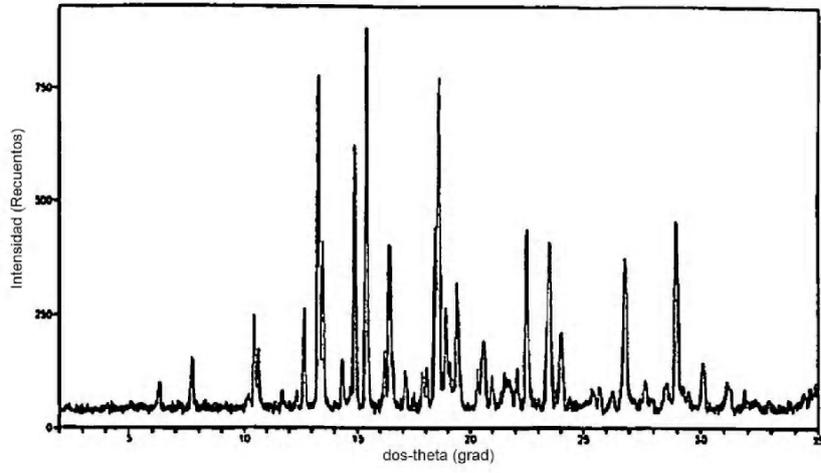


Figura 19

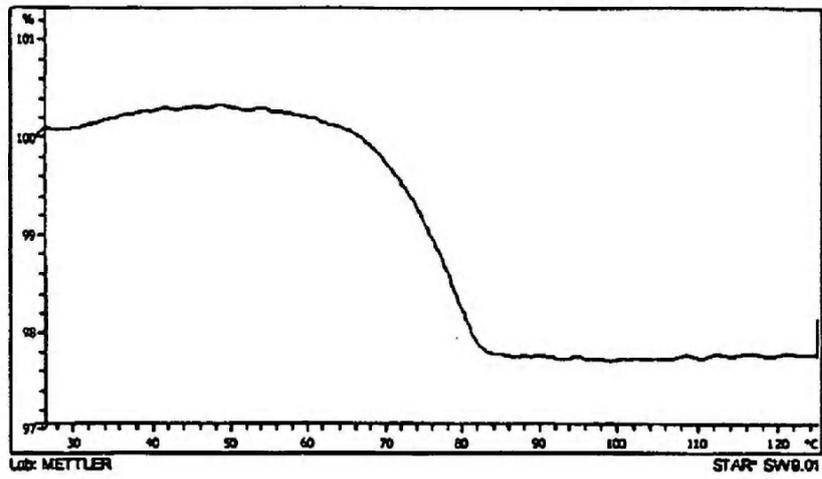


Figura 20

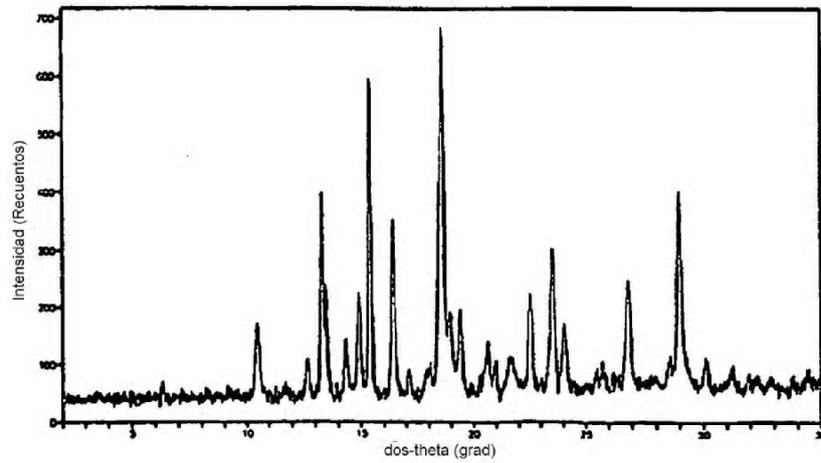


Figura 21

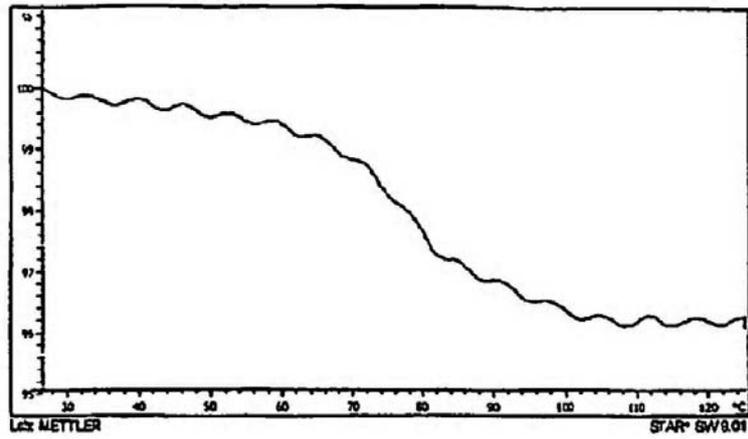


Figura 22

