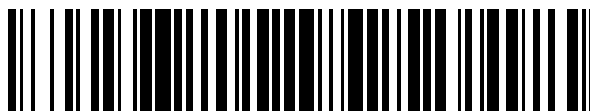


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 864**

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 417/10 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01)
A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008 E 11171399 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014 EP 2368882**

54 Título: **Pirimidinas antiinfecciosas y usos de las mismas**

30 Prioridad:

17.09.2007 US 972881 P
13.09.2008 US 96792 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.12.2014

73 Titular/es:

ABBVIE BAHAMAS LTD. (100.0%)
Sassoon House, Shirley Street & Victoria Avenue
New Providence, Nassau , BS

72 Inventor/es:

FLENTGE, CHARLES, A;
HUTCHINSON, DOUGLAS K;
BETEBENNER, DAVID A;
DEGOEY, DAVID A;
DONNER, PAMELA L;
KATI, WARREN M;
KRUEGER, ALLAN C;
LIU, DACHUN;
LIU, YAYA;
LONGENECKER, KENTON L;
MARING, CLARENCE J;
MOTTER, CHRISTOPHER E;
PRATT, JOHN K;
RANDOLPH, JOHN T;
ROCKWAY, TODD W;
STEWART, KENT D;
WAGNER, ROLF;
BARNES, DAVID M;
CHEN, SHUANG;
FRANCZYK II, THADDEUS S;
GAO, YI;
HAIGHT, ANTHONY R;
HENGEVELD, JOHN E;
KOTECKI, BRIAN J;

ES 2 523 864 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).

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 864**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.09.2008** **E 11171399 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.08.2014** **EP 2368882**

72 Inventor/es:

**LOU, XIAOCHUN y
ZHANG, GEOFF G Z**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 523 864 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

Pirimidinas antiinfecciosas y usos de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención está dirigida a: (a) una forma cristalina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida o una forma cristalina de una sal de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida; (b) composiciones que comprenden dicha forma cristalina; (c) métodos para preparar dicha forma cristalina ; (d) dicha forma cristalina para su uso en la inhibición de la replicación de un virus de ARN; y (e) un proceso para preparar un compuesto que se corresponde en estructura a la fórmula I-L0 como se define más adelante.

15 **Antecedentes de la Invención**

La hepatitis C es una enfermedad viral, infecciosa, portada por la sangre que está causada por un virus hepatotrópico denominado VHC. Hasta la fecha se conocen al menos seis genotipos diferentes de VHC (con varios subtipos dentro de cada genotipo). En America del Norte, predomina el genotipo 1a de VHC, seguido de los genotipos 1b, 2a, 2b, y 3a de VHC. En los Estados Unidos, los genotipos 1, 2, y 3 de VHC son los más comunes, teniendo al rededor de 80 % de los pacientes con hepatitis C el genotipo 1 de VHC. En Europa, el genotipo 1b de VHC el es predominante, seguido de los genotipos 2a, 2b, 2c, y 3a de VHC. Los genotipos 4 y 5 de VHC se han encontrado casi exclusivamente en África. Como se comenta más abajo, el genotipo de VHC de los pacientes es importante clínicamente para la determinación de la respuesta potencial de los pacientes a la terapia y la duración requerida de tal terapia.

25 Una infección por VHC puede ocasionar inflamación del hígado (hepatitis) que a menudo es asintomática, pero la subsiguiente hepatitis crónica puede dar como resultado la cirrosis del hígado (cicatrización fibrótica del hígado), cáncer de hígado, y/o insuficiencia hepática. La Organización Mundial de la Salud estima que alrededor de 170 millones de personas en el mundo están infectadas crónicamente con el VHC, y de aproximadamente tres a aproximadamente cuatro millones de personas se infectan nuevamente cada año a escala mundial. De acuerdo con los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, alrededor de cuatro millones de personas en los Estados Unidos están infectados con el VHC. La infección simultánea con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es común, y las tasas de infección con el VHC entre las poblaciones positivas al VIH son superiores.

35 Existe una pequeña posibilidad de aclarar el virus espontáneamente, pero la mayoría de los pacientes con hepatitis C crónica no lo aclararán sin tratamiento. Las indicaciones para el tratamiento incluyen por lo general infección por VHC probada y pruebas de función anormal persistente del hígado. Existen dos regímenes de tratamiento que se utilizan principalmente para tratar la hepatitis C: monoterapia (utilizando un agente de interferón – o un interferón "convencional" o un interferón pegilado de acción más prolongada) y terapia combinada (utilizando un agente de interferón y ribavirina). El interferón, que se inyecta en el torrente sanguíneo, trabaja reforzando la respuesta inmunitaria al VHC; y se cree que la ribavirina, que se toma oralmente, trabaja previniendo la replicación del VHC. De Francesco et al en Nature, 463(18), 2005, págs. 953-960 y en Antiviral Research, 58 (2003), págs. 1-16 revisan varias moléculas que inhiben la serina proteasa NS3-4A y las enzimas polimerasas NSSB en el VHC. En el segundo de estos documentos, la ribavirina se ilustra como un análogo de nucleósido que inhibe la enzima polimerasa NS5B en el VHC. Tomada independientemente, la ribavirina no suprime eficazmente los niveles de VHC, pero una combinación de 45 interferón/ribavirina es más eficaz que el interferón solo. Por lo general, la hepatitis C se trata con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina durante un período de 24 o 48 semanas, dependiendo del genotipo de VHC.

El objetivo del tratamiento es una respuesta viral mantenida – lo que significa que el VHC no es medible en la sangre después de completar la terapia. Después del tratamiento con una combinación de interferón alfa pegilado y ribavirina, se pueden producir tasas de curación mantenidas (respuesta viral mantenida) de alrededor de 75 % o mejores en personas con genotipos 2 y 3 de VHC en 24 semanas de tratamiento, de alrededor de 50 % en los que tienen el genotipo 1 de VHC con 48 semanas de tratamiento, y de alrededor de 65 % en los que tienen el genotipo 4 de VHC en 48 semanas de tratamiento.

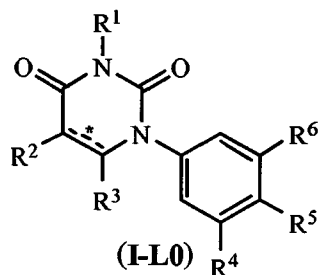
55 drogas o alcohol, puesto que tanto el interferón como la ribavirina tienen numerosos efectos secundarios. Los efectos secundarios comunes asociados al interferón incluyen síntomas de tipo gripal, fatiga extrema, náuseas, pérdida de apetito, problemas en el tiroides, alta concentración de azúcar en sangre, pérdida del cabello, y reacciones cutáneas en el lugar de la inyección. Los efectos secundarios asociados al interferón graves posibles incluyen psicosis (p. ej., comportamiento suicida), problemas cardíacos (p. ej., ataque cardíaco, presión arterial baja), otras lesiones de órganos internos, problemas sanguíneos (p. ej., recuentos sanguíneos peligrosamente bajos), y aparición o empeoramiento de enfermedades autoinmunitarias (p. ej., artritis reumatoide). Los efectos secundarios asociados a la ribavirina incluyen anemia, fatiga, irritabilidad, erupciones cutáneas, congestión nasal, sinusitis, y tos. La ribavirina también puede ocasionar defectos de nacimiento, de manera que se debe evitar el embarazo en pacientes femeninos y parejas femeninas de pacientes masculinos durante el tratamiento y durante seis meses después de eso.

65 Algunos pacientes no completan el tratamiento a causa de los graves efectos secundarios comentados anteriormente;

otros pacientes (que no responden) continúan teniendo niveles de VHC medibles a pesar del tratamiento; y otros pacientes más (reincidentes) "aclaran" el virus durante la terapia, pero el virus vuelve a veces una vez completado el régimen de tratamiento. De este modo continúa existiendo la necesidad de compuestos alternativos, composiciones y compuestos para su uso en los métodos de tratamiento (utilizados o combinados o en lugar de un agente de interferón y/o ribavirina) para aliviar los síntomas de la hepatitis C, proporcionando de ese modo un alivio parcial o completo. Esta invención proporciona compuestos (incluyendo sus sales), composiciones y métodos de tratamiento que se dirigen generalmente a tal necesidad.

Compendio de la invención

Esta invención está dirigida a un proceso para preparar compuestos que corresponden en estructura a la fórmula I-L0:



En la fórmula I-L0:

*
==

se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono;

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y grupo protector de nitrógeno.

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, y ciclobutilo;

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, oxo, y metilo;

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

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

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, y alquilsulfonilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo, y

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

el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilo, y heterociclilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo, y

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

el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, carbociclilo, y heterociclilo, o

(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo;

R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilo, alqueno, alquino,

alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbocicilosulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi, y halo;

R^6 se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo de 2 anillos condensados y heterociclilo de 2 anillos condensados, donde cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K ;

5 cada uno de R^E se selecciona independientemente del grupo que consiste en halo, nitro, hidroxilo, oxo, carboxi, ciano, amino, imino, azido, y aldehído, donde:

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

10 cada uno de R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, donde:

15 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del 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, donde:

20 el amino, imino, aminosulfonilo, aminocarbonilo, carbociclilo, y heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo, y alquiloxi, donde:

25 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; cada uno de R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, donde:

30 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del 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, donde:

35 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

40 cada uno de R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, alquenilsulfoniloxi, y alquinilsulfoniloxi, donde:

45 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

50 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo;

55 cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, aminocarbonilo, alquiloxicarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, donde:

(a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinilcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, 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 sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, donde:

65 el carbociclilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, y oxo;

5 cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilosulfonilamino, heterocicilosulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquiloxycarbonilamino, alqueniloxycarbonilamino, alquiniloxycarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxycarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

10 (a) la porción amínica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxycarbonilo, alquiloxialquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

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

25 (b) la porción alquímica, alquenímica, y alquinímica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbocicilo, heterocicilo, y ciano, donde:

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

35 el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo;

40 (c) las porciones carbocicilo y heterocicilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, halo, nitro, ciano, azido, y amino, donde:

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

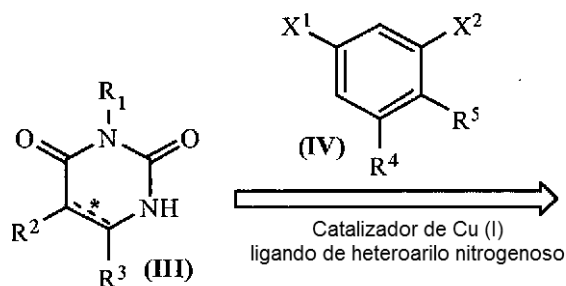
50 cada uno de R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo, donde:

55 (a) el alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, y alquinilsulfonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxycarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbocicilo, heterocicilo, ciano, y aminocarbonilo, donde: el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo; y

(b) el aminosulfonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo. donde el proceso comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en presencia de

(1) catalizador de sal de cobre (I) y
(2) ligando de heteroarilo nitrogenoso,

donde X¹ es halo; y X² se selecciona entre el grupo que consiste en cloro, bromo y yodo



La presente invención también está dirigida a una forma cristalina de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida o una forma cristalina de una sal de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

La presente invención también está dirigida a composiciones (incluyendo composiciones farmacéuticas) que comprenden una o más formas cristalinas de la invención y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales.

La presente invención también está dirigida a métodos para preparar dichas formas cristalinas,

La presente invención también está dirigida a dichas formas cristalinas para su uso en, por ejemplo, inhibir la replicación de un virus con ARN (incluyendo el VHC), tratar una enfermedad tratable por medio de la inhibición de la polimerasa de ácido ribonucleico (ARN) de VHC (incluyendo hepatitis C).

La presente invención también está dirigida al uso de dichas formas cristalinas de la invención para preparar un medicamento. El medicamento puede comprender opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, el medicamento es útil para el tratamiento de la hepatitis C.

Para un experto en la técnica resultarán evidentes los beneficios adicionales de la invención de los Solicitantes a partir de la lectura de esta solicitud de patente.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato de etanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 2 muestra un perfil de TGA ilustrativo del solvato en etanol del compuesto **IB-L0-2.3**

La Figura 3 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato en acetonitrilo del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 4 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato en acetato de etilo del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 5 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato en 2-propanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 6 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato en metanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 7 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el solvato en 1-propanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 8 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el compuesto cristalino sin disolvente **IB-L0-2.3**.

La Figura 9 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para el hidrato del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 10 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal monosódica de patrón A del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 11 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal monosódica de patrón A del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 12 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal monosódica de patrón B del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 13 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal monosódica de patrón B del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 14 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal monosódica de patrón C del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 15 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal disódica del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 16 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal disódica del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 17 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal monopotásica del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 18 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal monopotásica del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 19 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal de monocolina de patrón A del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 20 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal de monocolina de patrón A del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 21 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal de monocolina de patrón B del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 22 muestra un perfil de TGA ilustrativo de la sal de monocolina de patrón B del compuesto **IB-L0-2.3**.

La Figura 23 muestra un patrón de PXRD ilustrativo para la sal de dicolina del compuesto **IB-L0-2.3**.

Descripción Detallada de la Invención

Se pretende que esta descripción detallada solo ponga al corriente a otros expertos en la técnica de la invención de los Solicitantes, sus principios, y su aplicación práctica de manera que otros expertos en la técnica puedan adaptar y

aplicar la invención en sus numerosas formas, puesto que estas pueden ser adecuadas mejor a los requerimientos de un uso concreto. Se pretende que esta descripción y sus ejemplos específicos tengan únicamente fines ilustrativos.

A. Definiciones.

5 El término "alquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa 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 tales 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 esta descripción detallada los Solicitantes han proporcionado ejemplos ilustrativos. La provisión de tales ejemplos ilustrativos no debe ser interpretada como si los ejemplos ilustrativos proporcionados fueran las únicas opcionales disponibles para los expertos en la técnica.

15 El término "alqueno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces dobles 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 tales 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 combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo de cadena lineal o ramificada que contiene uno o más enlaces triples 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 tales sustituyentes incluyen etinilo, 2-propinilo, 3-propinilo, 2-butinilo, y 3-butinilo.

25 El término "carbociclo" (solo o combinado 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 anulares (los "átomos anulares" son los átomos que se unen entre sí para formar el anillo o los anillos de un sustituyente cíclico). Un carbociclo puede ser un anillo sencillo, que contiene típicamente de 3 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de tales carbociclos de anillo sencillo incluyen ciclopropilo (ciclopropanilo), ciclobutilo (ciclobutanilo), ciclopentilo (ciclopentanilo), ciclopentenilo, ciclopentadienilo, ciclohexilo (ciclohexanilo), ciclohexenilo, ciclohexadienilo, y fenilo. Un carbociclo alternativamente pueden ser 2 o 3 anillos condensados entre sí, tales como naftalenilo, tetrahidronaftalenilo (tetralinilo), indenilo, indanilo (dihidroindenilo), antraceno, fenantrenilo, y decalinilo.

35 El término "cicloalquilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente hidrocarbilo cíclico saturado que contiene de 3 a 14 átomos de carbono anulares. Un cicloalquilo puede ser un anillo carbonado sencillo, que contiene típicamente de 3 a 6 átomos de carbono anulares. Los ejemplos de los cicloalquilos de anillo sencillo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo. Un cicloalquilo alternativamente pueden ser 2 o 3 anillos carbonados condensados entre sí, tales como, decalinilo.

40 El término "arilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un carbociclo aromático que contiene de 6 a 14 átomos de carbono anulares. Los ejemplos de los arilos incluyen fenilo, naftalenilo, e indenilo.

45 En algunos casos, el número de átomos de carbono en un sustituyente hidrocarbilo (p. ej., alquilo, alqueno, alquino, o cicloalquilo) se indica por medio del prefijo "C_x-C_y", donde x es el número mínimo e y es el máximo de átomos de carbono en el sustituyente. De este modo, por ejemplo, "alquilo C₁-C₆" hace referencia a un sustituyente alquílico que contiene de 1 a 6 átomos de carbono. Para una mayor ilustración, cicloalquilo C₃-C₆ significa un anillo de hidrocarbilo saturado que contiene de 3 a 6 átomos de carbono anulares.

50 El término "hidrógeno" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical hidrógeno, y se puede representar como -H.

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

El término "nitro" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -NO₂.

60 El término "ciano" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -CN, que también se puede representar como -C≡N.

El término "ceto" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un radical oxo, y se puede representar como =O.

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

El término "amino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -NH₂.

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

El término "aminoimino" (solo o combinado con otro u otros términos) significa =NNH₂.

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

10 Un sustituyente es "sustituible" si comprende al menos un átomo de carbono o nitrógeno que está unido a uno o más átomos de hidrógeno. De este modo, por ejemplo, hidrógeno, halógeno, y ciano no encajan en esta definición. Por añadidura, un átomo de azufre en un heterocíclico que contiene tal átomo es sustituible con uno o dos sustituyentes oxo.

15 Si un sustituyente se describe por estar "sustituido", un radical que no sea hidrógeno está en lugar del radical hidrógeno en un carbono o nitrógeno del sustituyente. De este modo, por ejemplo, un sustituyente alquílico sustituido es un sustituyente alquílico en el que al menos un radical que no es hidrógeno está en lugar de un radical hidrógeno en el sustituyente alquílico. Para ilustrar, monofluoroalquilo es alquilo sustituido con un radical flúor, y difluoroalquilo es alquilo sustituido con dos radicales flúor. Se debe advertir que si hay más de una sustitución en un sustituyente, cada radical que no es hidrógeno puede ser idéntico o diferente (a no ser que se indique lo contrario).

20 Si un sustituyente se describe por estar "opcionalmente sustituido", el sustituyente puede estar (1) no sustituido o (2) sustituido. Si un sustituyente se describe por estar sustituido opcionalmente con hasta un número concreto de radicales que no son hidrógeno, ese sustituyente puede estar (1) no sustituido; o (2) sustituido con hasta ese número concreto de radicales que no son hidrógeno o con hasta el número máximo de posiciones sustituibles en el sustituyente, si fuera menor. De este modo, por ejemplo, si un sustituyente se describe como un heteroarilo sustituido
25 opcionalmente con hasta 3 radicales que no son hidrógeno, en ese caso cualquier heteroarilo con menos de 3 posiciones sustituibles estaría sustituido opcionalmente solo con hasta tantos radicales que no son hidrógeno como posiciones sustituibles tenga el heteroarilo. Para ilustrar, tetrazolilo (que tiene solo una posición sustituible) estaría sustituido opcionalmente con hasta un radical que no es hidrógeno. Para ilustrar adicionalmente, si un nitrógeno
30 amínico se describe por estar sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, en ese caso un nitrógeno amínico primario puede estar sustituido opcionalmente con hasta 2 radicales que no son hidrógeno, mientras un nitrógeno amínico secundario estará sustituido opcionalmente solo con hasta 1 radical que no es hidrógeno.

35 En esta solicitud de patente se utilizan los términos "sustituyente" y "radical" indistintamente.

El prefijo "halo" indica que el sustituyente al que está anclado el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquílico en el que al menos un radical hidrógeno se reemplaza por un radical halógeno. Los ejemplos de los haloalquilos incluyen
40 clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, y 1,1,1-trifluoroetilo. Se debe advertir que si un sustituyente está sustituido con más de un radical halógeno, esos radicales halógeno pueden ser idénticos o diferentes (a no ser que se indique lo contrario).

45 El prefijo "perhalo" indica que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está anclado el prefijo es reemplazado por radicales halógeno seleccionados independientemente halógeno, es decir, cada radical hidrógeno en el sustituyente se reemplaza por un radical halógeno. Si todos los radicales halógeno son idénticos, el prefijo identificará por lo general identificará el radical halógeno. De este modo, por ejemplo, el término "perfluoro" significa que cada radical hidrógeno en el sustituyente al que está anclado el prefijo está sustituido con un radical flúor. Para ilustrar, el término "perfluoroalquilo" significa un sustituyente alquílico donde un radical flúor está en lugar de cada radical
50 hidrógeno.

El término "carbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-.

El término "aminocarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-NH₂.

- 55 El término "oxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente éter, y se puede representar como -O-.

60 El término "alcoxi" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente alquiléter, es decir, -O-alquilo. Los ejemplos de un sustituyente éter incluyen metoxi (-O-CH₃), etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, y *terc*-butoxi.

El término "alquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquilo.

65 El término "aminoalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-NH₂.

El término "alcoxycarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquilo.

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

De un modo similar, el término "heterociclicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-heterociclilo.

5

El término "carbocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-carbociclilo.

De un modo similar, el término "heterocicliclilalquilcarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-alquil-heterociclilo.

10

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

El término "carbocicliclilalcoxicarbonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -C(O)-O-alquil-carbociclilo.

15 El término "tio" o "tia" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente tioéter, es decir, un sustituyente éter donde un átomo de azufre divalente está en lugar del átomo de oxígeno del éter. Tal sustituyente se puede representar como -S-. Por ejemplo, este "alquil-tio-alquilo" significa alquil-S-alquilo (alquil-sulfanil-alquilo).

20 El término "tiol" o "sulfhidrilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un sustituyente sulfhidrilo, y se puede representar como -SH.

El término "(tiocarbonilo)" (solo o combinado con otro u otros términos) significa a carbonilo donde el átomo de oxígeno ha sido remplazado por un azufre. Tal sustituyente se puede representar como -C(S)-.

25 El término "sulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)₂-.

El término "aminosulfonilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)₂-NH₂.

30 El término "sulfinilo" o "sulfoxido" (solo o combinado con otro u otros términos) significa -S(O)-.

El término "heterociclilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa una estructura anular saturada (es decir, "heterocicloalquilo"), parcialmente saturada (es decir, "heterocicloalqueno"), o completamente insaturada (es decir, "heteroarilo") que contiene a total de 3 a 14 átomos anulares. Al menos uno de los átomos anulares es un heteroátomo (es decir, oxígeno, nitrógeno, o azufre), seleccionándose los átomos anulares restantes del grupo que consiste en carbono, oxígeno, nitrógeno, y azufre.

35

Un heterociclilo pueden ser un anillo sencillo, que contiene típicamente de 3 a 7 átomos anulares, más típicamente de 3 a 6 átomos anulares, e incluso más típicamente de 5 a 6 átomos anulares. Los ejemplos de los heterociclicos de anillo sencillo incluyen furanilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofeno (tiofuranilo), dihidrotiofeno (tetrahidrotiofeno), pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiazolinilo, isotiazolinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo (incluyendo 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo (fuzanilo), 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-dioxazolilo, 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.

50

Un heterociclilo alternativamente pueden ser 2 o 3 anillos condensados entre sí, tales como, por ejemplo, indolizínilo, piranopirrolilo, 4H-quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo (incluyendo pirido[3,4-b]-piridinilo, pirido[3,2-b]-piridinilo, o pirido[4,3-b]-piridinilo), y pteridinilo. Otros ejemplos de heterociclicos de anillos condensados incluyen heterociclicos benzocondensados, tales como indolilo, isoindolilo (isobenzazolilo, pseudoisindolilo), indoloninilo (pseudoindolilo), isoindazolilo (benzopirazolilo), benzazinilo (incluyendo quinolinilo (1-benzazinilo) o isoquinolinilo (2-benzazinilo)), ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo (incluyendo cinolinilo (1,2-benzodiazinilo) o quinazolinilo (1,3-benzodiazinilo)), benzopiranilo (incluyendo cromanilo o isocromanilo), benzoxazinilo (incluyendo 1,3,2-benzoxazinilo, 1,4,2-benzoxazinilo, 2,3,1-benzoxazinilo, o 3,1,4-benzoxazinilo), y benzisoxazinilo (incluyendo 1,2-benzisoxazinilo o 1,4-benzisoxazinilo).

60

El término heterociclilo "de dos anillos condensados" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo saturado, parcialmente saturado, o arilheterociclilo que contiene 2 anillos condensados. Los ejemplos de los heterociclicos de 2 anillos condensados incluyen indolizínilo, quinolizínilo, purinilo, naftiridinilo, pteridinilo, indolilo, isoindolilo, indoloninilo, isoindazolilo, ftalazinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, benzodiazinilo, benzopiranilo, benzotiopiranilo, benzoxazolilo, antranililo, benzodioxolilo, benzodioxanilo, benzoxadiazolilo, benzofuranilo,

65

isobenzofuranilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzimidazolilo, benzotriazolilo, benzoxazinilo, y tetrahidroisoquinolinilo.

5 El término "heteroarilo" (solo o combinado con otro u otros términos) significa un heterociclilo aromático que contiene de 5 a 14 átomos anulares. Un heteroarilo puede ser un anillo sencillo o 2 o 3 anillos condensados. Los ejemplos de los sustituyentes heteroarílicos incluyen sustituyentes anulares de 6 miembros tales como piridilo, pirazilo, pirimidinilo, piridazinilo, y 1,3,5-, 1,2,4- o 1,2,3-triazinilo; sustituyentes anulares de 5 miembros tales como imidazilo, furanilo, tiofenilo, 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 benzotiofuranilo, benzisoxazolilo, benzoxazolilo, purinilo, y antranililo; y anillos condensados 6/6 miembros tales como benzopirranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo, y benzoxazinilo.

15 Un prefijo unido a un sustituyente multicomponente solo se aplica al primer componente. Para ilustrar, el término "alquilocicloalquilo" contiene dos componentes: alquilo y cicloalquilo. De este modo, el prefijo C₁-C₆ en alquilocicloalquilo C₁-C₆ significa que el componente alquílico del alquilocicloalquilo contiene de 1 a 6 átomos de carbono; el prefijo C₁-C₆ no describe el componente cicloalquílico. Para ilustrar adicionalmente, el prefijo "halo" en haloalcoxialquilo indica que solo el componente alcoxilado del sustituyente alcoxialquílico está sustituido con uno o más radicales halógeno. Si se puede producir alternativamente o adicionalmente una sustitución con halógeno en el componente alquílico, el sustituyente se describiría en cambio como "alcoxialquilo sustituido con halógeno" en lugar de "haloalcoxialquilo". Y finalmente, si la sustitución con halógeno se puede producir solo en el componente alquílico, el sustituyente se describiría en cambio como "alcoxihaloalquilo."

20 Si los sustituyentes se describen por "seleccionarse independientemente" de un grupo, cada sustituyente se selecciona independientemente del otro. Cada sustituyente puede ser por lo tanto idéntico o diferente del otro o los otros sustituyentes.

25 Cuando se utilizan términos para describir un sustituyente, el componente descrito más a la derecha del sustituyente es el componente que tiene la valencia libre.

30 Cuando se utiliza una fórmula química para describir un sustituyente, el guión del lado izquierdo de la fórmula indica la porción del sustituyente que tiene valencia libre.

35 Cuando se utiliza una fórmula química para describir un elemento conector entre dos elementos distintos de una estructura química representada, el guión más a la izquierda del sustituyente indica la porción del sustituyente que está unida al elemento izquierdo en la estructura representada. El guión más a la derecha, por otro lado, indica la porción del sustituyente que está unido al elemento derecho en la estructura representada. Para ilustrar, si la estructura química representada es X-L-Y y L se describe como -C(O)-N(H)-, la química sería X-C(O)-N(H)-Y.

40 Con referencia al uso de los términos "comprenden" o "comprende" o "que comprende" en esta solicitud de patente (incluyendo las reivindicaciones), los Solicitantes observan que a no ser que el contexto requiera otra cosa, esos términos se utilizan sobre la base y el claro acuerdo de que deben ser interpretados inclusivamente, en lugar de exclusivamente, y que los Solicitantes pretenden que tales términos se interpreten de esa manera al analizar esta solicitud de patente, incluyendo las reivindicaciones de más abajo.

45 Se ha utilizado soporte lógico ChemDraw para generar los nombres del compuesto de esta solicitud de patente.

50 El término "amorfo" según se aplica al compuesto hace referencia a un estado sólido en el que las moléculas del compuesto están presentes en una disposición desordenada y no forman una red cristalina o celda unitaria distinguible. Cuando se somete a difracción de rayos X por el método de polvo, un compuesto amorfo no produce ningún pico cristalino característico.

55 El término "forma cristalina" según se aplica a un compuesto hace referencia a un estado sólido en el que las moléculas del compuesto se disponen para formar una red cristalina distinguible (i) que comprende celdas unitarias distinguibles, y (ii) que produce picos con patrones de difracción cuando se somete a radiación de rayos X.

El término "pureza", a no ser que se califique de otro modo, significa la pureza química de un compuesto de acuerdo con un análisis de HPLC convencional.

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

65 El término "fase pura" hace referencia a la pureza con respecto a otras formas en estado sólido del compuesto, y no implica necesariamente un alto grado de pureza química con respecto a otros compuestos.

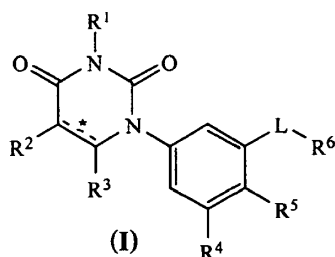
El término "PXRD" significa difracción de rayos X de polvo.

El término "TGA" significa análisis termogravimétrico.

El término "DSC" significa calorimetría de barrido diferencial.

5 **B. Compuestos.**

Esta invención está dirigida, en parte, a compuestos que son derivados de fenil-uracilo que corresponden en estructura a la fórmula I:



10 En estos compuestos,

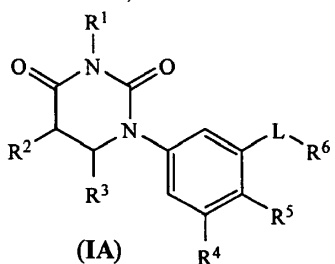


se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono.

15 En algunas realizaciones,



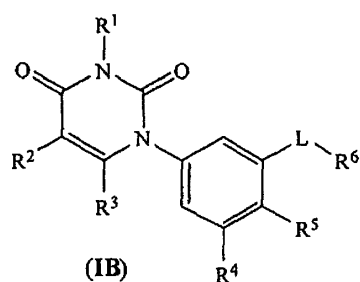
es un enlace sencillo carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de fórmula I corresponden en estructura a la siguiente fórmula (es decir, la fórmula IA):



20 En otras realizaciones,



es un enlace doble carbono-carbono. En estas realizaciones, los compuestos de fórmula I corresponden en estructura a la siguiente fórmula (es decir, la fórmula IB):



25 **B1. Sustituyente R¹.**

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y grupo protector de nitrógeno.

30 En algunas realizaciones, R¹ es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R¹ es metilo.

35 En algunas realizaciones, R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R^1 es un grupo protector de nitrógeno. En estas realizaciones, los compuestos son útiles como intermedios para la preparación de compuestos de fórmula I. Los grupos protectores de nitrógeno adecuados para preparar los compuestos de fórmula I son conocidos por los expertos en la técnica.

5 **B2. Sustituyente R^2 .**

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo, y ciclobutilo.

En algunas realizaciones, R^2 es hidrógeno.

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

15 En algunas realizaciones, R^2 es hidroxilo.

En algunas realizaciones, R^2 es metilo.

En algunas realizaciones, R^2 es ciclopropilo.

20 En algunas realizaciones, R^2 es ciclobutilo.

En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y halo. En algunas de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, flúor, y cloro. En otras de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y flúor. En algunas otras más de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y cloro. En algunas otras más de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y bromo. En realizaciones adicionales de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, hidroxilo, y yodo.

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

40 En algunas realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo. En algunas de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, y cloro. En otras de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y flúor. En algunas otras más de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y cloro. En algunas otras más de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y bromo. En realizaciones adicionales de tales realizaciones, R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y yodo.

45 **B3. Sustituyente R^3 .**

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, oxo, y metilo. En algunas de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, oxo, y metilo. En otras de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, oxo, y metilo. En algunas otras más de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, oxo, y metilo. En algunas otras más de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, yodo, oxo, y metilo.

50 En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, halo, y oxo. En algunas de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, flúor, y oxo. En otras de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, cloro, y oxo. En algunas otras más de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, bromo, y oxo. En algunas otras más de tales realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, yodo, y oxo.

60 En algunas realizaciones, R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo.

En algunas realizaciones, R^3 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^3 es metilo.

65 En algunas realizaciones, R^3 es oxo.

En algunas realizaciones, R^3 es halo. En algunas de tales realizaciones, R^3 es flúor. En otras de tales realizaciones, R^3 es cloro. En algunas otras más de tales realizaciones, R^3 es bromo. En realizaciones adicionales de tales realizaciones, R^3 es yodo.

5 **B4. Sustituyente R^4 .**

R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo, donde:

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

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

15 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo,

(b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, donde:

20 el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

25 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo, y

(c) el carbociclilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, donde:

30 el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

35 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

40 el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo, o

45 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

50 el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, y alquilsulfonilo, están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo, y heterociclilo, donde:

55 el amino está sustituido opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquilsulfonilo, alquiloxycarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, carbocicilalquilo, y heterocicilalquilo, o

60 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

65

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

5 el amino está sustituido opcionalmente con:

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

10 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

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

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, o,

20 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo; y

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

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

30 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

35 el amino, aminocarbonilo, y aminosulfonilo están sustituidos opcionalmente con:

(1) uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino, o,

40 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

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

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

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

55 (2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno amínico, forman un heterociclo de anillo sencillo.

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , alquino C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

60 (a) el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, y alquilsulfonilo,

(b) el alquilo C_1-C_4 , alqueno C_2-C_4 , y alquino C_2-C_4 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

65 (c) el carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, halo, y amino, donde:

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

5 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

(a) el amino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, y alquilsulfonilo,

10 (b) el alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , y alquinilo C_2-C_4 están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

(c) el carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, y amino, donde:

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

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

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

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

25 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

30 (a) el alquilo C_1-C_4 está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, oxo, hidroxilo, alquilo, y trimetilsililo, y

(b) el carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, y alquilsulfonilamino.

35 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

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

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

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, *tert*-butilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

45 el carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en *tert*-butilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros, donde:

50 el carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros están sustituidos opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, halo, y alquilsulfonilamino.

55 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, haloalquilo, carboxialquilo, hidroxialquilo, alquiloxialquilo, trimetilsililalquinilo, alquilcarbociclilo, carbociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo, halocarbociclilo, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilo.

60 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, alquenilo, alquinilo, nitro, ciano, azido, alquilo, alquenilo, alquinilo, amino, aminocarbonilo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, carbociclilo, y heterociclilo.

65 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo,

fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.

- En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones,
- 5 R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , alquenilo C_2-C_4 , alquinilo C_2-C_4 , amino, alquil(C_1-C_4)sulfonilo, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 10 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo C_1-C_4 , fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 15 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en alquilo C_1-C_4 , fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 20 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, *terc*-butilo, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 25 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, carbociclilo C_3-C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en *terc*-butilo, fenilo, y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 30 En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C_3-C_6 y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En algunas de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo C_6 , y heterociclilo de 5 a 6 miembros. En otras de tales realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros.
- 35 Los carbociclilos adecuados para las realizaciones anteriores incluyen, por ejemplo, ciclopropilo y fenilo.
- Los heterociclilos adecuados para las realizaciones anteriores incluyen, por ejemplo, furanilo, tienilo, y piridinilo.
- En algunas realizaciones, R^4 se selecciona del grupo que consiste en halo, alquilo, y alquiloxi.
- 40 En algunas realizaciones, R^4 es alquilo.
- En algunas realizaciones, R^4 es *terc*-butilo.
- 45 **B5. Sustituyente R^5 .**
- R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfoniloxi, carbociclilosulfoniloxi, haloalquilsulfoniloxi, y halo.
- 50 En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y halo. En algunas de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y flúor. En otras de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y flúor. En algunas otras más de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y cloro. En algunas otras más de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y bromo. En
- 55 realizaciones adicionales de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi, y yodo.
- En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y halo. En algunas de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y flúor. En otras de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y cloro. En algunas otras más de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y bromo. En realizaciones adicionales de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y yodo.
- 60 En algunas realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, y alquiloxi. En algunas de tales realizaciones, R^5 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, metoxi, y etoxi.
- 65 En algunas realizaciones, R^5 es hidrógeno.

En algunas realizaciones, R^5 es hidroxilo.

En algunas realizaciones, R^5 es alquiloxi.

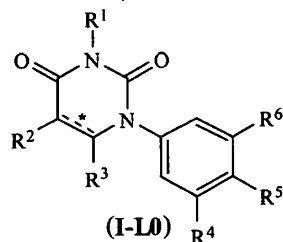
5 En algunas realizaciones, R^5 es metoxi.

En algunas realizaciones, R^5 es etoxi.

B6. Sustituyente L.

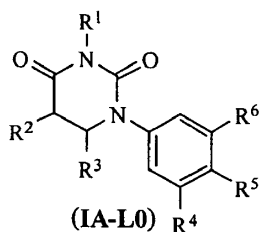
10

L es un enlace, y los compuestos de fórmula I corresponden en estructura a la fórmula I-L0:

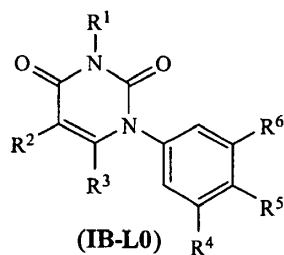


15

En algunas de tales realizaciones, los compuestos corresponden en estructura a la siguiente fórmula (es decir, la fórmula IA-L0):



En otras de tales realizaciones, los compuestos corresponden en estructura a la siguiente fórmula (es decir, la fórmula IB-L0):



20

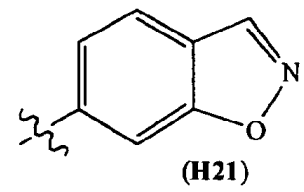
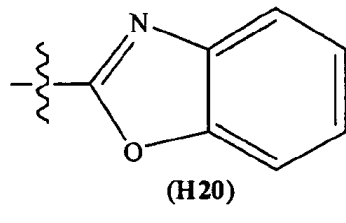
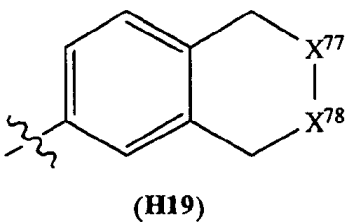
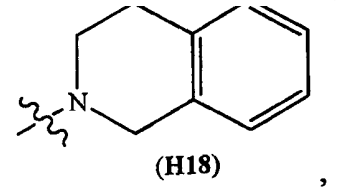
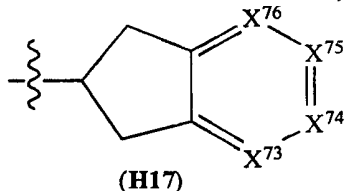
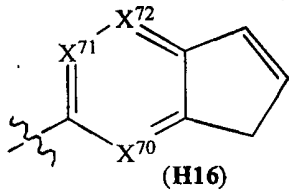
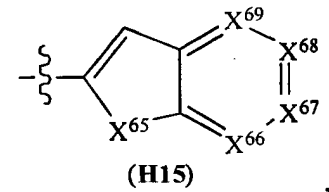
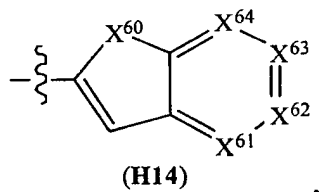
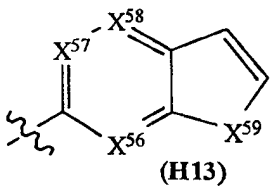
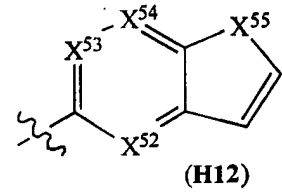
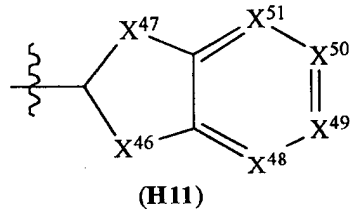
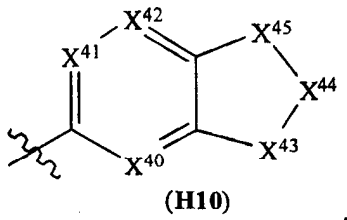
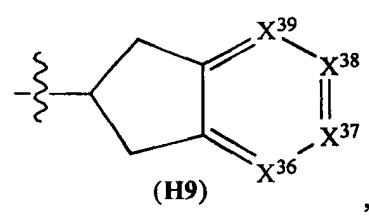
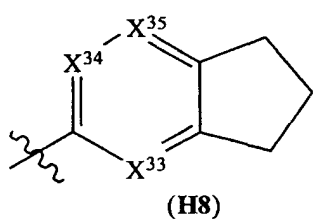
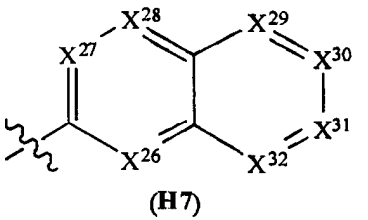
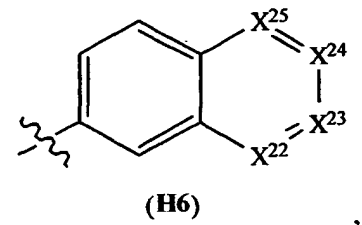
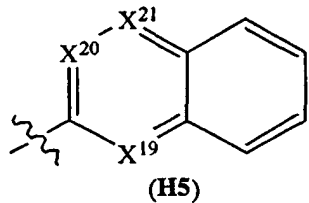
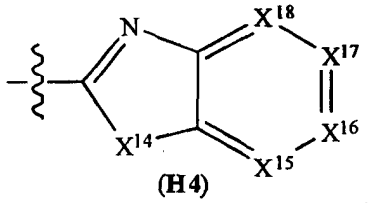
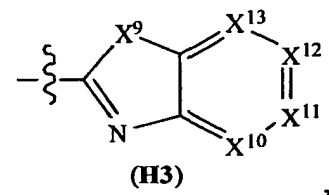
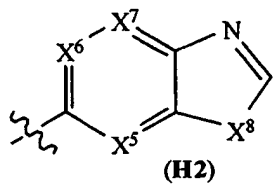
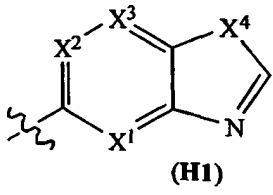
B7. Sustituyente R⁶.

25 En algunas realizaciones, R^6 se selecciona del grupo que consiste en carbociclilo de 2 anillos condensados y heterociclilo de 2 anillos condensados, donde cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K .

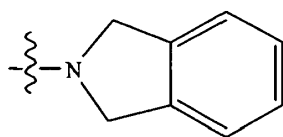
En algunas de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están no sustituidos.

30 En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^E , R^F , R^G , R^H , R^I , R^J , y R^K . En algunas de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^E , R^F , R^I , R^J , y R^K . En otras de tales realizaciones, carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^E , R^F , y R^J . En algunas otras más de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en R^F y R^J . En otras de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con R^J .

40 En algunas otras más de tales realizaciones, el carbociclilo de 2 anillos condensados y el heterociclilo de 2 anillos condensados están sustituidos con dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en



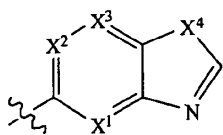
y



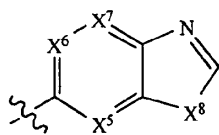
(H22)

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

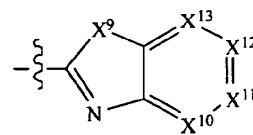
En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclijo sustituido opcionalmente de 2 anillos condensados se selecciona del grupo que consiste en



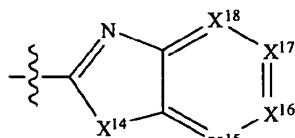
(H1)



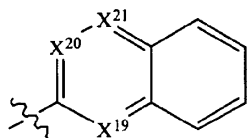
(H2)



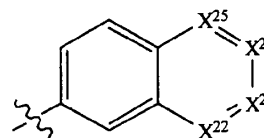
(H3)



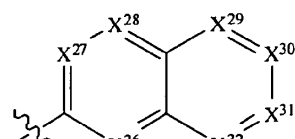
(H4)



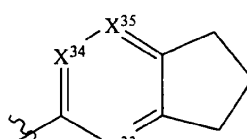
(H5)



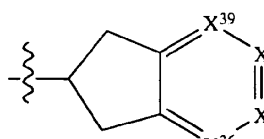
(H6)



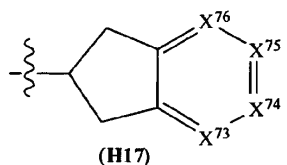
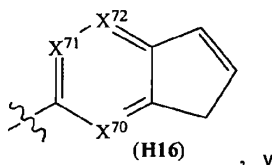
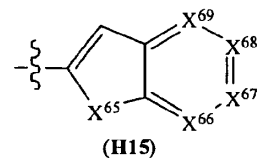
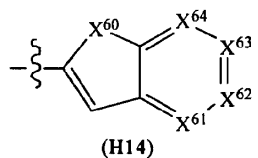
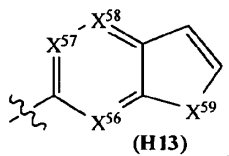
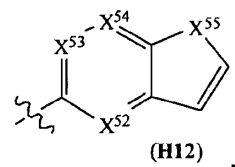
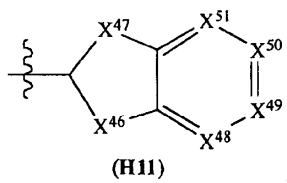
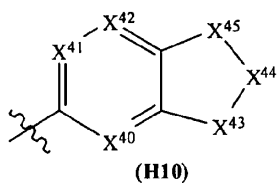
(H7)



(H8)

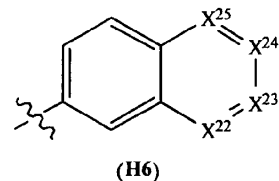
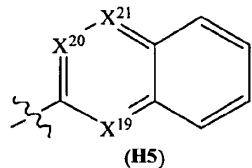
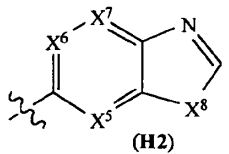


(H9)

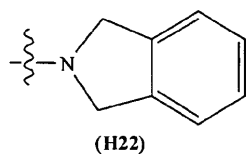
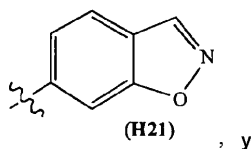
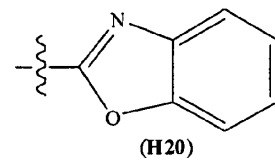
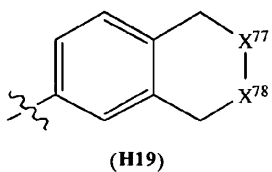
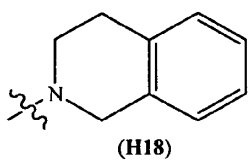
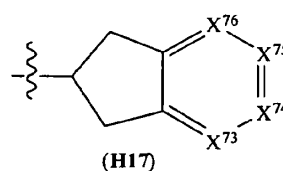
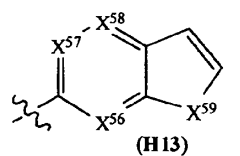
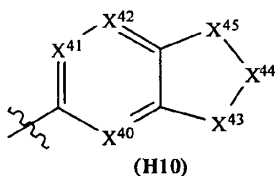


5

En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclico sustituido opcionalmente de 2 anillos condensados se selecciona independientemente del grupo que consiste en :



10



15

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

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

20

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

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

donde:

la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

5 En alguna realización, cada uno de R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, donde:

10 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del 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, donde:

15 el amino, imino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilsulfonilo, alqueniilsulfonilo, alquiniilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, donde:

20 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en el alquilo, alquinilo, y alquinilo, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

25 En algunas realizaciones, cada uno de R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, donde:

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

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

donde:

40 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con alquilo.

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

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

50 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con alquilo.

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

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

En algunas realizaciones, cada uno de R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con amino, donde el amino está sustituido opcionalmente con alquilsulfonilo.

60 En algunas realizaciones, cada uno de R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido con amino, donde el amino está sustituido con alquilsulfonilo. En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^F es metilsulfonilaminometilo.

65 En algunas realizaciones, cada uno de R^F se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilo, alquenilo, y alquinilo, donde:

5 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloicarbonilo, alquiniloicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R^F es alquilo seleccionado independientemente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, imino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquiloicarbonilo, alqueniloicarbonilo, alquiniloicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo.

B10. Sustituyente R^G .

15 Cada R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, donde:

20 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloicarbonilo, alqueniloicarbonilo, alquiniloicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

25 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alquiniilsulfonilo, y alquiniilsulfonilo.

En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

30 En algunas realizaciones, cada uno de R^G se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, donde:

35 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquiloicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

40 En algunas de las realizaciones anteriores, el carbociclilo es carbociclilo C_3-C_6 .

En algunas de las realizaciones anteriores, el heterociclilo es heterociclilo de 5 a 6 miembros.

B11. Sustituyente R^H .

45 Cada R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alquenoxi, alquinoxi, alquilsulfoniloxi, alqueniilsulfoniloxi, y alquiniilsulfoniloxi, donde:

50 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloicarbonilo, alqueniloicarbonilo, alquiniloicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquiniilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

55 el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, alquilsulfonilo, alqueniilsulfonilo, y alquiniilsulfonilo.

60 En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi, alquenoxi, alquinoxi, alquilsulfoniloxi, alqueniilsulfoniloxi, y alquiniilsulfoniloxi, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

En algunas realizaciones, cada uno de R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

65 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo,

alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

5 En algunas realizaciones, cada uno de R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

10 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, y aminocarbonilo, donde:

el amino, aminosulfonilo, y aminocarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo y alquilsulfonilo.

15 En algunas realizaciones, cada uno de R^H se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquiloxi y alquilsulfoniloxi, donde:

20 cada uno de tales sustituyentes está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, oxo, aminosulfonilo, alquilocarbonilo, alquilcarboniloxi, alquiloxi, ciano, y aminocarbonilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^H es alquiloxi seleccionado independientemente.

25 En algunas realizaciones, cada uno de R^H es alquilsulfoniloxi seleccionado independientemente.

B12. Sustituyente R^I

30 Cada R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinielcarbonilo, aminocarbonilo, alquilocarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, donde:

35 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinielcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquilocarbonilo, alqueniloxycarbonilo, alquiniloxycarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenielcarboniloxi, alquinielcarboniloxi, alquiloxi, alquenioloxi, alquinioloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

(b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueniolo, alquiniolo, alquiloalquilo, carbociclilo, heterociclilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino, donde:

40 el carbociclilo y el heterociclilo están sustituidos opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halo, alquilo, y oxo.

45 En algunas realizaciones, cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinielcarbonilo, aminocarbonilo, alquilocarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

50 En algunas realizaciones, cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, aminocarbonilo, alquilocarbonilo, carbocicililcarbonilo, y heterocicililcarbonilo, donde:

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

55 (b) el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

60 el aminocarbonilo está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en alquilo, alquiloalquilo, alquilsulfonilo, y alquilsulfonilamino.

En alguna realización, cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinielcarbonilo, y aminocarbonilo, donde:

65 (a) el alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, y alquinielcarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro,

azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloxicarbonilo, alqueniloxicarbonilo, alquiniloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, alquenilcarboniloxi, alquinilcarboniloxi, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, y

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

En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, y aminocarbonilo, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

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

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

20 En algunas realizaciones, cada uno de R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

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

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

30 En algunas realizaciones, cada uno de R^1 se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

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

En algunas realizaciones, cada uno de R^1 es alquilcarbonilo seleccionado independientemente.

En algunas realizaciones, cada uno de R^1 es aminocarbonilo seleccionado independientemente.

40 **B13. Sustituyente R^J .**

Cada R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilosulfonilamino, heterocicilosulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alqueniloxicarbonilamino, alquiniloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquinilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquiloxicarbonilaminoimino, alquilsulfonilaminoimino, alquenilsulfonilaminoimino, y alquinilsulfonilaminoimino, donde:

50 (a) la porción amínica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

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

60 (b) la porción alquímica, alquenímica, y alquinímica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxi, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, donde:

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

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

(c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido, y amino, donde:

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

En alguna realización, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclosulfonilamino, heterociclosulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquenoiloxilcarbonilamino, alquinoiloxilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenoilsulfonilamino, alquinoilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenoilsulfonilaminoimino, y alquinoilsulfonilaminoimino, donde:

(a) la porción amínica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alqueno, alquino, alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquilo, alquilcarboniloalquilo, y alquilsulfonilo, donde:

(1) la porción carbociclilo del carbocicliclilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicliclilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido, oxo, y amino, y

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

(b) la porción alquímica, alqueno, y alquino de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carboxi, heterociclilo, y ciano, donde:

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

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

(c) las porciones carbociclilo y heterociclilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, alquino, carboxi, hidroxilo, alquilo, alqueno, alquino, halo, nitro, ciano, azido, y amino, donde:

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

En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclosulfonilamino, heterociclosulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquenilcarbonilamino, alquinilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquenoiloxilcarbonilamino, alquinoiloxilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, alquenoilsulfonilamino, alquinoilsulfonilamino, aminocarbonilamino, alquilsulfonilaminoimino, alquenoilsulfonilaminoimino, y alquinoilsulfonilaminoimino, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbociclosulfonilamino, heterociclosulfonilamino, alquilcarbonilamino, alquiloxicarbonilamino, alquilsulfonilamino, aminocarbonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, donde:

(a) la porción amínica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicliclilalquilo, heterocicliclilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

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

(b) la porción alquímica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquilo,

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

5 En algunas realizaciones, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilosulfonilamino, heterocicilosulfonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, donde:

las porciones carbocicilo y heterocicilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, y amino.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en carbocicilosulfonilamino y heterocicilosulfonilamino, donde:

15 las porciones carbocicilo y heterocicilo de tales sustituyentes están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, y amino.

20 En algunas realizaciones, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alqueniilsulfonilamino, alquiniilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, donde:

25 (a) la porción amínica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

30 (2) la porción amínica del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, y alquiniilo,

35 (b) la porción alquímica, alqueniímica, y alquiniímica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, carbocicilo, heterocicilo, y ciano, donde:

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

40 el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, donde:

45 (a) la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

(2) la porción amínica del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueniilo, y alquiniilo,

55 (b) la porción alquímica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloalquiloalquiloalquilo, hidroxilo, alquiloxi, carbocicilo, heterocicilo, y ciano, donde:

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

60 el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, donde:

65 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarboniloxi,

aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, donde:

- 5 (1) la porción carbociclilo del carbocicilalquilo y la porción heterociclilo del heterocicilalquilo están sustituidas opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, carboxi, hidroxilo, alquiloxi, halo, nitro, ciano, oxo, y amino, y
 (2) la porción amínica del aminocarbonilalquilo está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en alquilo, alqueno, y alquino.

10 En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, donde:

15 la porción amínica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, donde:

20 la porción alquílica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, donde:

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

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente, donde:

30 la porción alquílica del alquilsulfonilamino está sustituido opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

35 En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilamino seleccionado independientemente. En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^J es metilsulfonilamino.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, donde:

40 (a) la porción amínica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, donde:

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

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

50 (b) la porción alquílica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloxicarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquiloxi, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, donde:

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

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, donde:

60 la porción amínica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbocicilalquilo, heterocicilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloxicarbonilo, alquiloxialquiloxicarbonilo, alquilcarboniloxialquilo, y alquilsulfonilo, donde:

65

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

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

En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, donde:

10 la porción amínica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilcarbonilalquilo, y alquilsulfonilo.

15 En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, donde:

la porción alquímica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, y ciano, donde:

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

el alquilo está sustituido opcionalmente con uno o más grupos hidroxilo.

25 En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente, donde: la porción alquímica del alquilsulfonilaminoimino está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

30 En algunas realizaciones, cada uno de R^J es un alquilsulfonilaminoimino seleccionado independientemente. En algunas de tales realizaciones, cada uno de R^J es metilsulfonilaminoimino.

En algunas realizaciones, cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilamino y alquiloalquiloxycarbonilamino, donde:

35 la porción alquímica de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con uno o dos sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, halo, oxo, amino, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, hidroxilo, alquilo, carbociclilo, heterociclilo, y ciano.

40 **B14. Sustituyente R^K .**

Cada R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenoalquiloxycarbonilo, y alquenoalquiloxycarbonilo, donde:

45 (a) el alquilsulfonilo, alquenoalquiloxycarbonilo, y alquenoalquiloxycarbonilo están sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en carboxi, hidroxilo, halo, amino, nitro, azido, oxo, aminosulfonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, alquenoalquiloxycarbonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilcarbonilo, alquenoalquiloxycarbonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, alquilo, alquenoalquiloxycarbonilo, alquiloalquiloxycarbonilo, carbociclilo, heterociclilo, ciano, y aminocarbonilo, donde:

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

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

En algunas de las realizaciones anteriores, cada uno de R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo, alquilsulfonilo, alquenoalquiloxycarbonilo, y alquenoalquiloxycarbonilo, donde tales sustituyentes están no sustituidos.

60 En algunas realizaciones, cada uno de R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo, donde:

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

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

independientemente alquilo.

En algunas realizaciones, cada uno de R^K se selecciona independientemente del grupo que consiste en aminosulfonilo y alquilsulfonilo.

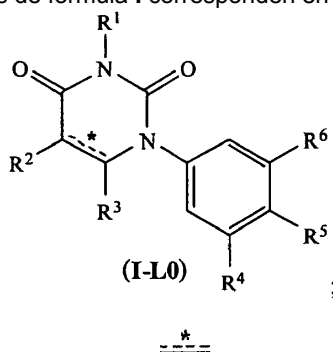
5

C. Realizaciones de los Compuestos de Fórmula I.

Algunas de las realizaciones de los 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 comentado anteriormente. Estas realizaciones de sustituyentes se pueden combinar para formar diversas realizaciones de los compuestos de fórmula I. Todas las realizaciones de los compuestos de fórmula I formados combinando las realizaciones de los sustituyentes comentadas anteriormente se encuentran dentro del alcance de la invención de los Solicitantes, y más abajo se proporcionan algunas realizaciones ilustrativas de los compuestos de fórmula I.

10

15 En algunas realizaciones, los compuestos de fórmula I corresponden en estructura a la fórmula I-L0:



se selecciona del grupo que consiste en un enlace sencillo carbono-carbono y un enlace doble carbono-carbono;

20

R^1 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y metilo;

R^2 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo

R^3 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno y halo;

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

25

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

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

30

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

R^6 se selecciona del grupo que consiste en heterociclilo de 2 anillos condensados y carbociclilo de 2 anillos condensados, donde cada uno de tales sustituyentes está sustituido con uno, dos, o tres sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en R^E, R^F, R^I, R^J , y R^K ;

35

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

cada uno de R^F es un alquilo seleccionado independientemente sustituido opcionalmente con un sustituyente seleccionado del grupo que consiste en carboxi, halo, amino, imino, y aminosulfonilo, donde:

40

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

cada uno de R^I se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilcarbonilo y aminocarbonilo, donde:

45

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

cada uno de R^J se selecciona independientemente del grupo que consiste en alquilsulfonilamino, alquenilsulfonilamino, alquilsulfonilamino, y alquilsulfonilaminoimino, donde:

50

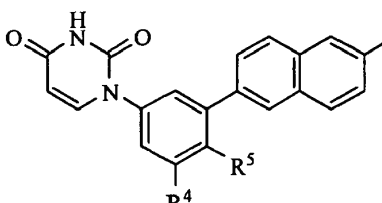
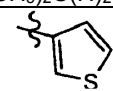
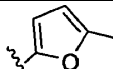
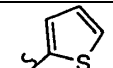
(a) la porción amina de tales sustituyentes está sustituida opcionalmente con un sustituyente seleccionado independientemente del grupo que consiste en carbociclilalquilo, heterociclilalquilo, alquilcarbonilo, aminocarbonilalquilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, alquiloalquilo, y alquilsulfonilo, donde:

55

TABLA 1

compuesto	R ^b	
	anillo/estructura anular	sustituyente(s)
IA-L0-2.1	benzimidazol-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.2	benzotiazol-2-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.3	benzotiazol-2-ilo	---
IA-L0-2.4	benzotiazol-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.5	benzoxazol-2-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.6	benzoxazol-2-ilo	-6-NO ₂
IA-L0-2.7	benzoxazol-2-ilo	-5-NO ₂
IA-L0-2.8	benzoxazol-2-ilo	-5-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.9	naftalen-2-ilo	-6-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IA-L0-2.10	benzimidazol-2-ilo	-5-N[S(O) ₂ CH ₃] ₂

TABLA 2

			
el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo			
compuesto	R ⁴	R ⁵	sustituyente(s)
IB-L0-2.1	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃ -H	-H
IB-L0-2.2	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-OCH ₃
IB-L0-2.3	-C(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.8	-C(CH ₃) ₃	-H	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.14	-C(CH ₃) ₃	-Cl	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.23	-C(CH ₃) ₃	-OC(H) ₂ CH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.52	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ C(H) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.53		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.54	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.56	-CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.57	-I	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.58		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.59	furan-2-ilo	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.60	-C(F) ₂ CF ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.61		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.64	furan-3-ilo	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.66	-C(CH ₃) ₂ C(H) ₂ OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.68	-S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.69	-Br	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.70	-C(CH ₃) ₂ C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

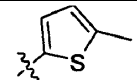
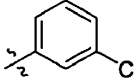
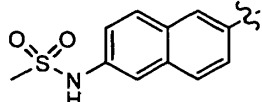
compuesto	R ⁴	R ⁵	sustituyente(s)
IB-L0-2.71	fenilo	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.72	-C(O)OCH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.73		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.74		-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.75	-N(H)S(O) ₂ CH ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.76		-OCH ₃	-N(R)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.77	-C(CH ₃) ₂ C(O)OH	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.78	-C≡CSi(CH ₃) ₃	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABLA 3

compuesto	R ⁵	sustituyente(s)
IB-L0-2.4	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.7	-H	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.9	-OCH ₃	(S) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.10	-OCH ₃	(R) -F y -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.12	-OCH ₃	-F y -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.15	-OCH ₃	(R) -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.17	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.20	-OCH ₃	(S) -F y -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.22	-OCH ₃	(S) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.24	-OCH ₃	=NN(H)C(O)OCH ₃
IB-L0-2.25	-OCH ₃	-CH ₃ y -C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.29	-OCH ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.31	-OCH ₃	-N(H)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.34	-OCH ₃	-C(O)N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.36	-OCH ₃	-OH
IB-L0-2.37	-OCH ₃	(R) -C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.44	-OCH ₃	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.50	-OCH ₃	=O

el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo

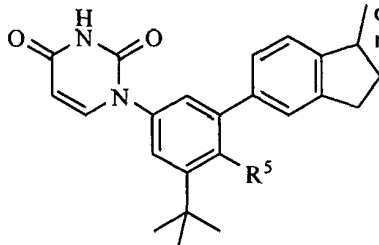


TABLA 4

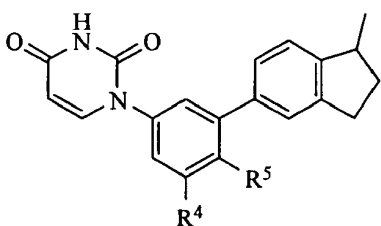
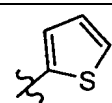
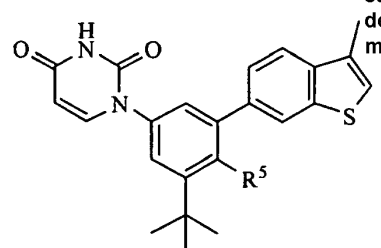
 <p>el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo</p>			
compuesto	R ⁴	R ⁵	sustituyente(s)
IB-L0-2.51		-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.55	furan-2-il	-OCH ₃	=NN(H)S(O) ₂ CH ₃

TABLA 5

 <p>el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo</p>		
compuesto	R ⁵	sustituyente(s)
IB-L0-2.11	-OCH ₃	C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.21	-OCH ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.35	-Cl	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

5

TABLA 6

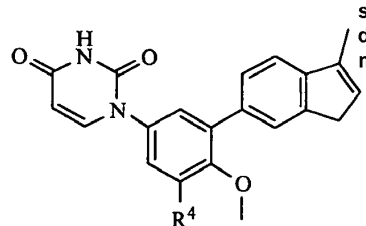
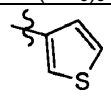
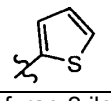
 <p>el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo</p>		
compuesto	R ⁴	sustituyente(s)
IB-L0-2.13	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.16	-C(CH ₃) ₃	-C(H) ₂ N(CH ₃)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.41	-C(CH ₃) ₃	-C(CH ₃) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.62		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.63		-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.65	furan-2-ilo	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.67	furan-3-ilo	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃

TABLA 7

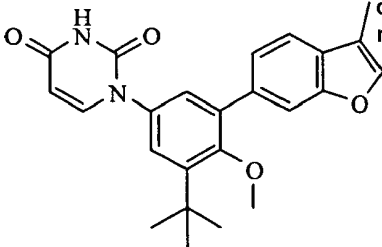
 <p>el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo</p>	
compuesto	sustituyente(s)
IB-L0-2.18	-C(H) ₂ N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.42	-CH ₃

TABLA 8

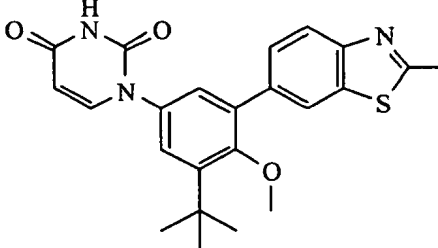
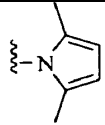
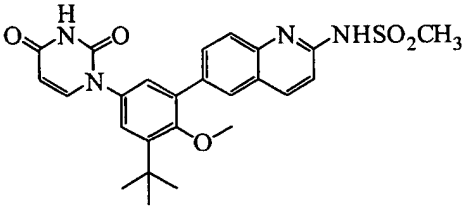
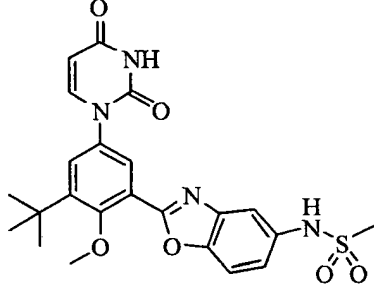
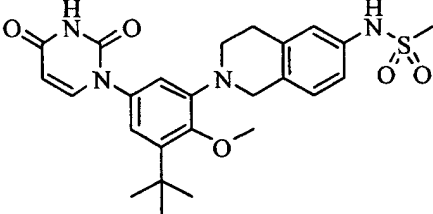
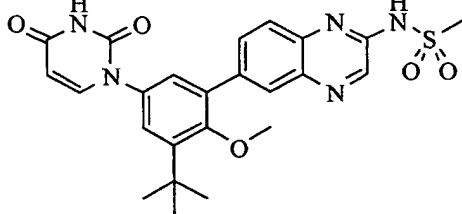
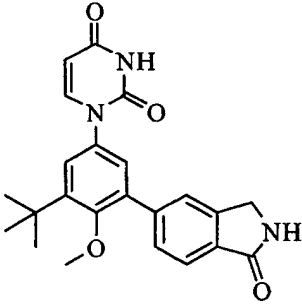
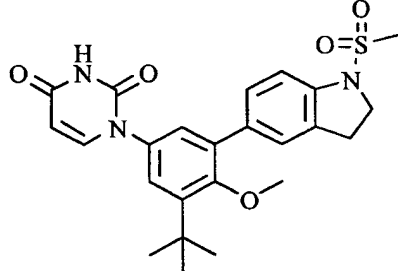
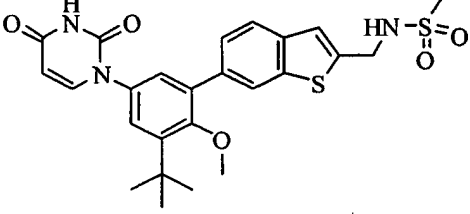
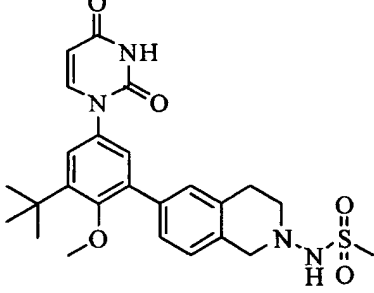
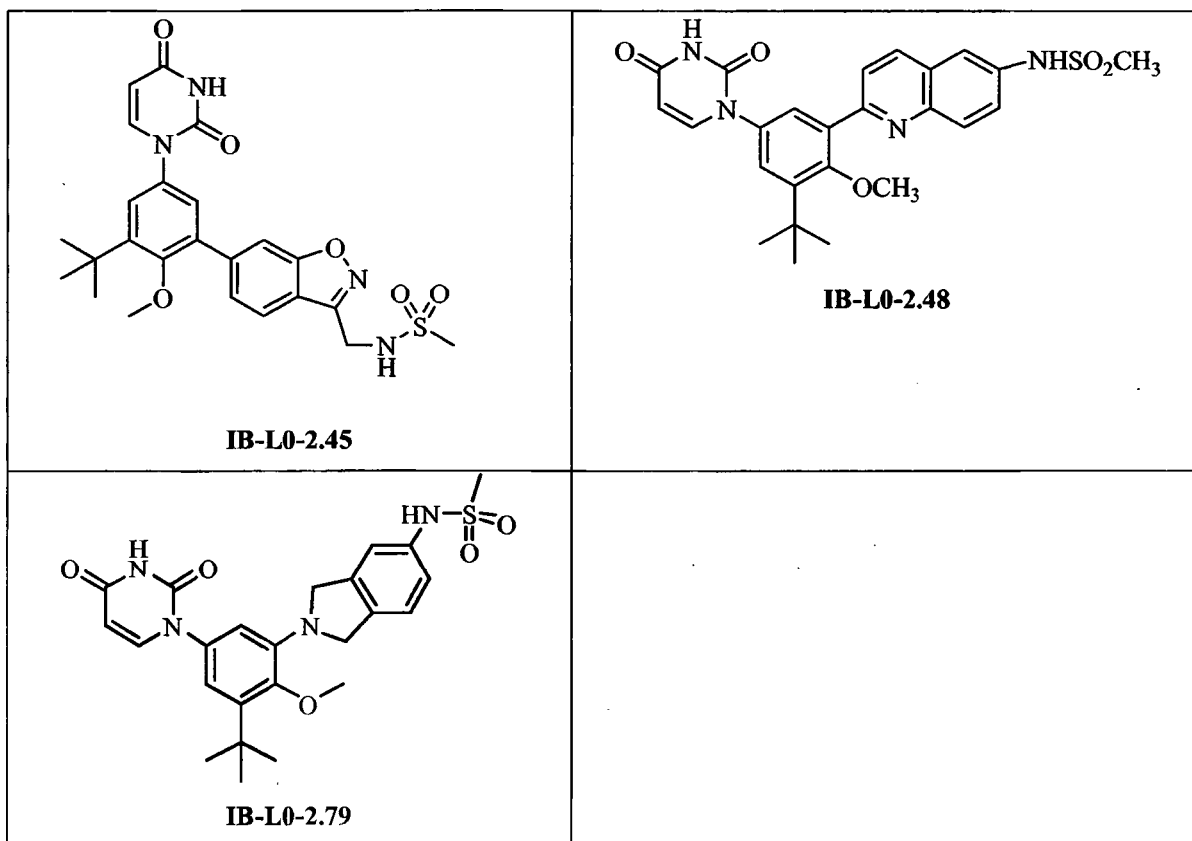
 <p>el sustituyente o los sustituyentes son los descritos en la Tabla de más abajo</p>	
compuesto	sustituyente(s)
IB-L0-2.27	-NH ₂
IB-L0-2.28	-N(H)S(O) ₂ CH ₃
IB-L0-2.33	-H
IB-L0-2.38	-Cl
IB-L0-2.39	-NH ₂
IB-L0-2.46	-N(H)C(H) ₂ C(H) ₂ CH ₃
IB-L0-2.47	
IB-L0-2.49	-N(H)C(O)CH ₃

TABLE 9

 <p>IB-L0-2.5</p>	 <p>IB-L0-2.6</p>
 <p>IB-L0-2.19</p>	 <p>IB-L0-2.26</p>
 <p>IB-L0-2.30</p>	 <p>IB-L0-2.32</p>
 <p>IB-L0-2.40</p>	 <p>IB-L0-2.43</p>



D. Isómeros.

- 5 Esta invención también está dirigida, en parte, a procesos para preparar todos los isómeros de los compuestos de fórmula I (y sus sales) (es decir, estructurales y estereoisómeros). Los isómeros estructurales incluyen isómeros de cadena y posición. Los estereoisómeros incluyen isómeros E/Z (es decir, isómeros con respecto a uno o más enlaces dobles), enantiómeros (es decir, estereo-isómeros que tienen configuraciones opuestas a todos los centros estereogénicos), y diastereoisómeros (es decir, estereo-isómeros que tienen la misma configuración en uno o más centros estereogénicos, pero difieren en los otros centros estereogénicos).

E. Sales.

- 15 Esta invención también está dirigida, en parte, a procesos para preparar todas las sales de los compuestos de fórmula I. Una sal de un compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades de las sales, tales como, por ejemplo, aumento de la estabilidad farmacéutica a diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua u otros disolventes. Cuando se desea administrar una sal a un paciente (en oposición, por ejemplo, a estar en uso en un contexto *in vitro*), la sal es preferiblemente farmacéuticamente aceptable y/o fisiológicamente compatible. El término "farmacéuticamente aceptable" se utiliza como adjetivo en esta solicitud de patente para significar que el nombre modificado es apropiado para su uso como producto farmacéutico o como parte de un producto farmacéutico. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales utilizadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. En general, estas sales por lo general se pueden preparar mediante métodos convencionales haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiados con un compuesto de la invención.

- 25 Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I se pueden preparar a partir de un ácido inorgánico u orgánico. Los ejemplos de los ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico, y fosfórico. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, por ejemplo, las clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos. Los ejemplos específicos de los ácidos orgánicos a menudo adecuados incluyen acetato, trifluoroacetato, formato, 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, glicohéptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato,

nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, 2-naftalenosulfonato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, tosilato, y undecanoato.

5 Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen, por ejemplo, sales metálicas y sales orgánicas. Las sales metálicas preferidas incluyen sales de metales alcalinos (grupo Ia), sales de metales alcalinotérreos (grupo IIa), y otras sales metálicas fisiológicamente aceptables. Tales sales se pueden elaborar a partir de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, y cinc. Las sales orgánicas preferidas se pueden elaborar a partir de aminas, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos que contienen nitrógeno
10 alcalinos se pueden cuaternizar con agentes tales como hauros de alquilo inferior (C_1-C_6) (p. ej., cloruros, bromuros, y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (p. ej., decilo, cloruros, bromuros, y yoduros de laurilo, miristilo, y estearilo), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

15 En algunas realizaciones, la sal es la sal de sodio de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

20 En algunas realizaciones, la sal es la sal de monosodio de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal es la sal de disodio de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

25 En algunas realizaciones, la sal es la sal de potasio de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En algunas realizaciones, la sal es la sal de monopotasio de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

30 En algunas realizaciones, la sal es la sal de colina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidro-pirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

35 En algunas realizaciones, la sal es la sal de monocolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

F. Pureza.

40 Los compuestos de fórmula I (y sus sales) con cualquier nivel de pureza (incluyendo puros y sustancialmente puros) se encuentran dentro de alcance de la invención de los Solicitantes. El término "sustancialmente puro" en referencia a un compuesto/sal/isómero, significa que la preparación/composición que contiene el compuesto/sal/isómero contiene más de alrededor de 85 % en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor de 90 % en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor de 95 % en peso del compuesto/sal/isómero, preferiblemente más de alrededor de 97 % en peso del compuesto/sal/isómero, y preferiblemente más de alrededor de 99 % en peso del compuesto/sal/isómero.

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

50 **G1. Formas Cristalinas de N-(6-(3-*Terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto IB-L0-2.3).**

Esta invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2.3**), es decir el solvato, hidrato, y las formas cristalinas sin disolvente comentadas más abajo.

55 **G1A. IB-L0-2.3 Solvatos.**

Esta invención también se refiere, en parte, a un solvato en etanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

60 En algunas realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados dos theta (2θ). En algunas de tales realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos
65 seleccionados del grupo que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados 2θ .

- En algunas realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo
- 5 que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados 2θ . En otras realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,0\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,6\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,5\pm 0,2$, $19,2\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $26,9\pm 0,2$, y $29,4\pm 0,2$ grados 2θ .
- 10 En algunas realizaciones, el solvato en etanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 1. Los valores 2θ para los picos en la Figura 1 (y sus intensidades) son los siguientes: 8,25 (54), 9,67 (74), 9,92 (63), 10,59 (21), 13,64 (49), 17,25 (40), 17,51 (20), 19,19 (66), 19,43 (100), 22,75 (19), 26,92 (25), y 29,39 (18).
- 15 Esta invención también se refiere, en parte, a un solvato en acetonitrilo del compuesto **IB-L0-2.3**.
- En algunas realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $19,5\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $19,5\pm 0,2$ grados 2θ . En otras realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$ y $19,5\pm 0,2$ grados 2θ .
- 20
- 25 En algunas realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ y $27,2\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ y $27,2\pm 0,2$ grados 2θ . En otras realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $5,3\pm 0,2$, $8,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,2\pm 0,2$, $17,7\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $19,5\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$ y $27,2\pm 0,2$ grados 2θ .
- 30
- 35 En algunas realizaciones, el solvato en acetonitrilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 3. Los valores de 2θ para los picos en la Figura 3 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 5,27 (14), 8,29 (33), 9,72 (100), 10,53 (20), 13,77 (67), 17,25 (38), 17,69 (17), 19,05 (63), 19,47 (58), 22,05 (19), 22,75 (16) y 27,17 (21).
- 40 Esta invención también se refiere, en parte, un solvato en acetato de etilo del compuesto **IB-L0-2.3**.
- 45 En algunas realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ .
- 50 En algunas realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ . En otras realizaciones, el solvato en acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en $7,9\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,6\pm 0,2$, $13,7\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $18,7\pm 0,2$, $21,7\pm 0,2$, $22,0\pm 0,2$, $28,2\pm 0,2$, $38,5\pm 0,2$ y $44,7\pm 0,2$ grados 2θ .
- 55
- 60 En algunas realizaciones, el acetato de etilo tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como se muestra en la Figura 4. Los valores de 2θ para los picos en la Figura 4 (y sus intensidades) son como se indican a continuación: 7,94 (24), 9,33 (26), 9,72 (13), 10,58 (23), 13,71 (19), 17,40 (28), 18,72 (44), 21,69 (8), 22,04 (10), 28,23 (8), 38,45 (100) y 44,66 (95).
- 65 Esta invención también se refiere, en parte, a un solvato en 2-propanol del compuesto **IB-L0-2.3**.

- En algunas realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,5\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,5\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,5\pm 0,2$ grados 2θ .
- 5
- 10 En algunas realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, y $28,0\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, y $28,0\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,4\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,5\pm 0,2$, $23,8\pm 0,2$, $26,0\pm 0,2$, y $28,0\pm 0,2$ grados 2θ .
- 15
- 20 En algunas realizaciones, el solvato en 2-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 5. Los valores 2θ para los picos en la Figura 5 (y sus intensidades) son los siguientes: 8,18 (32), 9,26 (100), 10,12 (81), 16,28 (93), 18,11 (30), 18,59 (63), 19,40 (67), 21,57 (60), 22,51 (31), 23,82 (29), 25,94 (24), y 28,05 (29).
- 25 Esta invención también se refiere, en parte, a un solvato en metanol del compuesto **IB-L0-2,3**.
- En algunas realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, y $19,6\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, y $19,6\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, y $19,6\pm 0,2$ grados 2θ .
- 30
- 35 En algunas realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, y $27,1\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, y $27,1\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,4\pm 0,2$, $9,7\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $13,5\pm 0,2$, $13,8\pm 0,2$, $17,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $19,6\pm 0,2$, y $27,1\pm 0,2$ grados 2θ .
- 40
- 45 En algunas realizaciones, el solvato en metanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 6. Los valores 2θ para los picos en la Figura 6 (y sus intensidades) son los siguientes: 8,36 (48), 9,74 (65), 10,05 (74), 13,55 (24), 13,79 (69), 17,40 (32), 19,30 (80), 19,58 (100), y 27,08 (24).
- Esta invención también se refiere, en parte, a un solvato en 1-propanol del compuesto **IB-L0-2,3**.
- 50 En algunas realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ .
- 55
- 60 En algunas realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $8,2\pm 0,2$, $9,3\pm 0,2$, $10,1\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $15,7\pm 0,2$, $16,2\pm 0,2$, $18,4\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $19,3\pm 0,2$, $21,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, y $22,8\pm 0,2$ grados 2θ .
- 65

2θ.

En algunas realizaciones, el solvato en 1-propanol tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 7. Los valores 2θ para los picos en la Figura 7 (y sus intensidades) son los siguientes: 8,15 (27), 9,26 (87), 10,08 (84), 10,47 (62), 15,73 (40), 16,24 (100), 18,37 (41), 18,59 (49), 19,33 (50), 20,97 (28), 21,65 (71), y 22,81 (44).

Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar los solvatos anteriores suspendiendo el compuesto **IB-L0-2,3** en el disolvente correspondiente.

GIB. IB-L0-2,3 sin Disolvente.

Esta invención también se refiere, en parte, a una forma cristalina sin disolvente del compuesto **IB-L0-2,3**.

En algunas realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, y 18,3±0,2 grados dos theta (2θ). En algunas de tales realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, y 18,3±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2, y 18,3±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, y 26,5±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, y 26,5±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, y 26,5±0,2 grados 2θ. En algunas otras más de tales realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende ocho o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 10,1±0,2, 14,9±0,2, 16,2±0,2, 18,3±0,2, 19,8±0,2, y 26,5±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, el compuesto sin disolvente **IB-L0-2,3** tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 8. Los valores 2θ para los picos en la Figura 8 (y sus intensidades) son los siguientes: 6,20 (36), 7,85 (66), 9,89 (61), 10,12 (75), 14,87 (27), 16,19 (89), 18,32 (100), 19,82 (77), y 26,53 (34).

Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar te forma cristalina sin disolvente del compuesto **IB-L0-2,3** mediante la desolvatación de uno de los solvatos **IB-L0-2,3** comentados anteriormente. Un solvato se puede desolvatar calentando el solvato sólido durante aproximadamente 10 min a ~125 °C.

GIC. Hidrato IB-L0-2,3.

Esta invención también se refiere, en parte, a un hidrato del compuesto **IB-L0-2,3**.

En algunas realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2, y 18,9±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2, y 18,9±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, y 24,4±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, y 24,4±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, y 24,4±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, y 25,0±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, y 25,0±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,7±0,2, 12,9±0,2, 14,1±0,2, 15,7±0,2, 17,2±0,2, 17,5±0,2, 17,9±0,2, 18,9±0,2, 21,2±0,2, 24,4±0,2, y 25,0±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, el hidrato tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 9. Los valores 2θ para los picos en la Figura 9 (y sus intensidades) son los siguientes: 6,42 (60), 12,71 (33), 12,89 (58), 14,05 (17), 15,68 (18), 17,22 (44), 17,53 (100), 17,86 (51), 18,87 (77), 21,25 (17), 24,35 (28), y 24,95 (20).

5 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar el hidrato suspendiendo el compuesto cristalino sin disolvente anteriormente descrito en agua. El hidrato se preparó suspendiendo 300 mg del compuesto cristalino sin disolvente en 2 ml de agua a 45 °C durante cuatro días.

10 **G2. Formas Cristalinas de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Monosódica.**

Esta invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal monosódica, es decir las formas cristalinas de patrón A, patrón B, y patrón C comentadas más abajo.

Esta invención se refiere, en parte, a una sal monosódica cristalina de patrón A.

20 En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ .

30 En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, y $23,9\pm 0,2$ grados 2θ .

40 En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, y $28,3\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, y $28,3\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, y $28,3\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende ocho o más picos seleccionados del grupo que consiste en $4,6\pm 0,2$, $10,4\pm 0,2$, $12,0\pm 0,2$, $15,6\pm 0,2$, $16,0\pm 0,2$, $18,6\pm 0,2$, $22,8\pm 0,2$, $23,3\pm 0,2$, $23,9\pm 0,2$, y $28,3\pm 0,2$ grados 2θ .

50 En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 10. Los valores 2θ para los picos en la Figura 10 (y sus intensidades) son los siguientes: 4,64 (62), 10,41 (38), 12,04 (38), 15,62 (44), 15,99 (44), 18,63 (49), 22,77 (60), 23,29 (40), 23,93 (100), y 28,31 (56).

55 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar te patrón A sal monosódica. La sal monosódica de patrón A se preparó añadiendo NaOH acuoso 1 M (0,548 ml) al compuesto **IB-L0-2,3** (225,72 mg), sembrando la suspensión resultante con N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina, sal disódica (preparada como se comenta más abajo), y equilibrando la suspensión resultante en condiciones ambiente. La sal monosódica de patrón A se formó al día siguiente a través de un procedimiento mediado por disolución. Se supuso que la estequiometría de la sal era 1:1 basándose en el procedimiento de cristalización. Esta invención también se refiere, en parte, a una sal monosódica cristalina de patrón B.

65 En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,4\pm 0,2$, $10,8\pm 0,2$, $14,4\pm 0,2$, $16,3\pm 0,2$, $17,0\pm 0,2$, $21,6\pm 0,2$, $22,1\pm 0,2$, y $23,7\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en

19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 y 31,8±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 12. Los valores 2θ para los picos en la Figura 12 (y sus intensidades) son los siguientes: 5,36 (100), 10,75 (42), 14,43 (20), 16,34 (60), 17,00 (25), 18,83 (18), 19,24 (18), 19,66 (12), 21,64 (29), 22,12 (41), 23,73 (32), 28,83 (9), 29,10 (9), y 31,78 (10).

Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal monosódica de patrón B. La sal monosódica de patrón B se puede preparar suspendiendo la sal monosódica de patrón A (por ejemplo, ~30 mg) en varios disolventes orgánicos (p. ej., ~125 µl de acetonitrilo, etanol, 1-propanol, o 2-propanol) a temperatura ambiente. La sal monosódica de patrón B también se preparó sembrando una disolución con sal monosódica de patrón B. El compuesto **IB-L0-2,3** (12,5 g) se disolvió en DMSO (37,5 ml) a -68 °C. Se añadieron 1,04 g de NaOH disuelto en 6,3 ml de agua, 6,3 ml de 2-propanol, y 12,5 ml de 2-propanol/agua 35,2:1 v/v. La disolución se sembró con 125 mg de semillas de patrón B suspendidas en 12,5 ml de 2-propanol/agua 35,2:1 v/v, y la suspensión de cristalización se incubó a ~68 °C durante ~1,5 h. Se añadieron 175 ml de 2-propanol/agua 35,2:1 v/v a ~68 °C durante ~7 h, y la suspensión de cristalización se enfrió a ~0 °C a lo largo de no menos de 7 h. Los cristales se aislaron mediante filtración y se analizaron mediante PXRD. Los cristales se secaron a continuación a ~50 °C a vacío (aproximadamente 76,2 mm de mercurio). Los cristales secos se analizaron mediante PXRD, que no mostró cambio en comparación con la muestra secada previamente. La estequiometría de la sal monosódica de patrón B se confirmó mediante cromatografía iónica.

Esta invención también se refiere, en parte, a una sal monosódica cristalina de patrón C.

En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, y 22,7±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2, y 22,7±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, y 22,7±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, y 22,7±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal monosódica de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2, y 22,7±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, la sal monosódica de patrón C tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 14. Los valores 2θ para los picos en la Figura 14 (y sus intensidades) son los siguientes: 4,97 (100), 12,03 (24), 17,55 (32), 17,80 (77), 18,79 (23), y 22,74 (33).

Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal monosódica de patrón C. La sal monosódica de patrón C se preparó como sigue. La sal monosódica de patrón B (100 mg) se disolvió en 400 µl DMSO y 2 ml 12:1 v/v 2-propanol/H₂O a 70 °C. Se añadieron cristales de siembra de sal monosódica de patrón B a la disolución, y la disolución se enfrió después a temperatura ambiente a lo largo de 20 min. La filtración produjo cristales de la sal monosódica de patrón C.

G2. Forma Cristalina de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Disódica.

Esta invención también se refiere, en parte, a una forma cristalina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal disódica.

En algunas realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, y 23,0±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, y 23,0±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, y 23,0±0,2 grados 2θ.

En algunas realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, y 23,3±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8 ±0,2, 22,7±0,2, 23,0±0,2, y 23,3±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos

seleccionados del grupo que consiste en $4,8\pm 0,2$, $9,6\pm 0,2$, $10,5\pm 0,2$, $13,0\pm 0,2$, $14,6\pm 0,2$, $15,4\pm 0,2$, $16,8\pm 0,2$, $22,7\pm 0,2$, $23,0\pm 0,2$, y $23,3\pm 0,2$ grados 2θ .

5 En algunas realizaciones, la sal disódica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 15. Los valores 2θ para los picos en la Figura 15 (y sus intensidades) son los siguientes: 4,80 (100), 9,59 (10), 10,51 (13), 12,98 (11), 14,56 (8), 15,38 (12), 16,84 (6), 22,68 (10), 23,04 (6), y 23,33 (4).

10 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal disódica. La sal disódica se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L0-2,3** (52,83 mg) en NaOH acuoso 1 M (1,1 ml) (la razón molar de compuesto:NaOH fue de 1:10). La disolución se calentó a $36\text{ }^{\circ}\text{C}$, y el sólido se disolvió completamente para producir una disolución clara. La disolución se enfrió naturalmente a temperatura ambiente, y la sal cristalizó en 24 h. Alternativamente, la sal disódica se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L0-2,3** (51 mg) en EtOH (1 ml). Se añadió NaOH en 1,22 ml de EtOH/H₂O 5:1 v/v (2,1 equivalentes molares). La mezcla de reacción se concentró y se añadieron 2 ml de acetonitrilo para inducir la cristalización. La estequiometría de este sólido se determinó por medio de cromatografía iónica.

15 **G4. Forma Cristalina de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal Monopotásica.**

20 Esta invención también se refiere, en parte, a una forma cristalina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal monopotásica.

25 En algunas realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ .

35 En algunas realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ . En algunas de tales realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ . En otras de tales realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en $5,0\pm 0,2$, $9,9\pm 0,2$, $11,3\pm 0,2$, $13,3\pm 0,2$, $16,9\pm 0,2$, $18,1\pm 0,2$, $19,1\pm 0,2$, $20,0\pm 0,2$, $21,1\pm 0,2$, $21,5\pm 0,2$, $23,5\pm 0,2$, $24,8\pm 0,2$, y $25,7\pm 0,2$ grados 2θ .

40 En algunas realizaciones, la sal monopotásica tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 17. Los valores 2θ para los picos en la Figura 17 (y sus intensidades) son los siguientes: 4,97 (100), 9,94 (7), 11,33 (15), 13,28 (7), 16,91 (5), 18,13 (7), 19,14 (4), 20,00 (4), 21,13 (4), 21,45 (4), 23,54 (4), 24,84 (3), y 25,67 (6).

45 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal monopotásica. La sal monopotásica se preparó en un medio acuoso. Se añadieron 0,366 ml de KOH acuoso 1 M a 150,56 mg del compuesto **IB-L0-2,3** (razón molar 1:1,2). La suspensión resultante se equilibró en condiciones ambiente. La sal monopotásica se formó al día siguiente a través de un procedimiento mediado por disolución. Alternativamente, la sal monopotásica se preparó suspendiendo compuesto **IB-L0-2,3** (300 mg) en 3 ml acetonitrilo. Se añadió KOH a 1,3 ml de H₂O (2,1 equivalentes molares). Se añadió 1 ml de H₂O adicional para disolver todos los sólidos. Después de eso, se añadieron 12 ml de acetonitrilo para inducir la cristalización. La estequiometría de la sal se confirmó mediante cromatografía iónica.

55 **G5. Formas Cristalinas de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal de Monocolina.**

60 Esta invención también se refiere, en parte, a formas cristalinas de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal de monocolina, es decir las formas cristalinas de patrón A y patrón B comentadas más abajo.

Esta invención se refiere, en parte, a una sal de monocolina cristalina de patrón A.

65 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en $10,9\pm 0,2$, $12,1\pm 0,2$, $13,4\pm 0,2$, $15,5\pm 0,2$,

17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ.

5 En otras de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ.

10 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 10,9±0,2, 12,1±0,2, 13,0±0,2, 13,4±0,2, 13,6±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2, 19,7±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en grados 2θ.

15 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón A tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 19. Los valores 2θ para los picos en la Figura 19 (y sus intensidades) son los siguientes: 10,94 (42), 12,06 (20), 12,96 (26), 13,42 (64), 13,64 (27), 15,51 (18), 16,98 (78), 17,81 (26), 18,32 (100), 19,49 (48), 19,70 (33), y 21,91 (22).

20 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal de monocolina de patrón A. Ésta se preparó en una mezcla disolvente de tetrahidrofurano (THF) y metanol. El compuesto **IB-L0-2,3** (56,79 mg) se disolvió en THF a 60 °C, se añadieron 40,01 mg de una disolución de hidróxido de colina (45 % en peso en metanol) dando como resultado una razón molar de 1:1,2. Los cristales se formaron después de refrigeración natural a temperatura ambiente.

25 Esta invención también se refiere, en parte, a una sal de monocolina cristalina de patrón B.

30 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ.

40 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,3±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 17,4±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,8±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ.

50 En algunas realizaciones, la sal de monocolina de patrón B tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 21. Los valores 2θ para los picos en la Figura 21 (y sus intensidades) son los siguientes: 7,96 (41), 9,38 (34), 10,96 (24), 12,98 (76), 13,34 (33), 13,72 (37), 15,90 (100), 17,03 (60), 17,42 (37), 18,30 (31), 18,85 (93), 19,82 (90), 21,76 (38), y 22,06 (46).

55 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal de monocolina de patrón B. Ésta se preparó suspendiendo sal de colina amorfa en acetato de etilo durante siete días.

G6. Forma Cristalina de N-(6-(3-Terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, Sal de Dicolina.

60 Esta invención también se refiere, en parte, a una forma cristalina de N-(6-(3-terc-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal de dicolina.

65 En algunas realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2,

12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, y 21,9±0,2 grados 2θ.

5 En algunas realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En algunas de tales realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende tres o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ. En otras de tales realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende cinco o más picos seleccionados del grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2, 21,9±0,2, y 22,1±0,2 grados 2θ.

15 En algunas realizaciones, la sal de dicolina tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo sustancialmente como el mostrado en la Figura 23. Los valores 2θ para los picos en la Figura 23 (y sus intensidades) son los siguientes: 8,62 (28), 10,98 (29), 12,93 (50), 15,88 (100), 17,03 (42), 17,47 (29), 18,88 (66), 19,82 (57), 21,89 (42), 2,07 (41).

20 Esta invención también se refiere, en parte, a un procedimiento para preparar la sal de dicolina. Ésta se preparó suspendiendo el compuesto **IB-L0-2,3** (200 mg) en 0,75 ml de MeOH. Se añadió hidróxido de colina en MeOH (210 ml, 45 % en peso, 2,10 equivalentes molares). La mezcla de reacción se concentró, y se añadieron 4 ml de acetonitrilo y 6 ml de acetato de isopropilo. La mezcla de reacción se sembró a continuación con una cantidad traza de cristales de siembra de sal monopotásica de compuesto **IB-L0-2,3** (comentado más abajo). La mezcla de reacción comenzó a cristalizar inmediatamente después. La estequiometría de la sal se determinó por medio de disolución RMN ¹H.

25 **H. Composiciones.**

Esta invención también está dirigida, en parte, a composiciones que comprenden uno o más compuestos y/o sales de la invención (incluyendo los compuestos cristalinos y sales comentados en la sección G anterior). En algunas realizaciones, las composiciones comprenden una o más formas cristalinas en fase sustancialmente pura (compuestos/sales/solvatos/hidratos) comentadas en la sección G anterior. Las composiciones pueden ser composiciones farmacéuticas.

35 En algunas realizaciones, las composiciones comprenden adicionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales. Tales agentes terapéuticos pueden ser, pero no necesariamente, inhibidores de VHC adicionales.

40 La composición preferida depende del método de administración, y por lo general comprende uno o más portadores, coadyuvantes, y/o vehículos farmacéuticamente aceptables convencionales (referidos en conjunto como "excipientes"). La formulación de fármacos es discutida generalmente, por ejemplo, por Hoover, J., en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., 1975) y Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms y Drug Delivery Systems (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

45 Las formas de dosificación sólidas para su administración oral incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólidas, los compuestos o sales se combinan normalmente con o más excipientes. Si se administran per os, los compuestos o sales se pueden mezclar, por ejemplo, con lactosa, sacarosa, polvo de almidón, ésteres de celulosa de ácidos alcanoicos, ésteres alquílicos de celulosa, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, óxido de magnesio, sales de sodio y calcio ácidos fosfórico y sulfúrico, gelatina, goma de acacia, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, y/o poli(alcohol vinílico), y después comprimir o encapsular para su administración conveniente. Tales cápsulas o comprimidos pueden contener una formulación de liberación controlada, como se puede proporcionar, por ejemplo, en una dispersión del compuesto o sal en hidroxipropilmetilcelulosa. En el caso de las cápsulas, los comprimidos, y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes tamponadores, tales como citrato de sodio, o carbonato o bicarbonato de magnesio o calcio. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.

55 Las formas de dosificación líquidas para su administración oral incluyen, por ejemplo, emulsiones farmacéuticamente aceptables (incluyendo emulsiones tanto de aceite en agua como de agua en aceite), soluciones (incluyendo soluciones tanto acuosas como no acuosas), suspensiones (incluyendo suspensiones tanto acuosas como no acuosas), jarabes, y elixires que contienen diluyentes inertes utilizados comúnmente en la técnica (*p. ej.*, agua). Tales composiciones pueden comprender también, por ejemplo, agentes humectantes, emulsionantes, suspensores, aromatizantes (*p. ej.*, edulcorantes), y/o perfumantes.

60 La administración parenteral incluye inyecciones subcutáneas, inyecciones intravenosas, inyecciones intramusculares, inyecciones intraesternales, e infusión. Las preparaciones inyectables (*p. ej.*, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles) se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando dispersantes, agentes humectantes y/o agentes suspensores adecuados conocidos. Los vehículos y disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, agua, 1,3-butanodiol, solución de Ringer, solución isotónica de cloruro de sodio, aceites fijados blandos (*p. ej.*, mono- o diglicéridos sintéticos), ácidos grasos (*p. ej.*, ácido oleico), dimetilacetamida, tensioactivos (*p. ej.*,

detergentes iónicos y no iónicos), y/o polietilenglicoles.

- Las formulaciones para su administración parenteral se pueden preparar, por ejemplo, a partir de polvos o gránulos estériles que tienen uno o más de los excipientes mencionados para su uso en las formulaciones para su administración oral. Un compuesto o sal de la invención se pueden disolver 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 diferentes tampones. El pH se puede ajustar, si fuera necesario, con un ácido adecuado, una base, o un tampón.
- Los supositorios para su administración rectal se pueden preparar, 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 rectal temperatura, y por lo tanto se derretirá 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 de iontoforesis.

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

- La dosis diaria total preferida del compuesto o sal (administrados en dosis individuales o divididas) es por lo general 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 de compuesto o sal por kg de peso corporal). Las composiciones de dosificación unitaria pueden contener tales cantidades o submúltiplos de las mismas para constituir la dosis diaria. En muchos casos, la administración del compuesto o de la sal se repetirá una pluralidad de veces. Se pueden utilizar dosis múltiples al día por lo general para aumentar la dosis diaria total, si se desea.

- Los factores que afectan al régimen de administración preferido incluyen el tipo, la edad, el peso, el sexo, la dieta, y el estado del paciente; la gravedad de la afección patológica; la gravedad de la afección patológica; la ruta de administración; consideraciones farmacológicas, tales como la actividad, la eficacia, la farmacocinética, y los perfiles toxicológicos del compuesto concreto o sal utilizados; se utilice un sistema de liberación de fármaco; y se administre el compuesto o sal como parte de una combinación de fármacos. De este modo, el régimen de dosificación empleado realmente puede variar ampliamente, y por lo tanto, puede derivar del régimen de dosificación preferido mostrado anteriormente.

35 I. Métodos de uso.

- Esta invención también está dirigida, en parte, a las formas cristalinas de la invención para su uso en la inhibición de la replicación de un virus de ARN. El uso comprende exponer el virus a uno o más compuestos y/o sales de la invención. En algunas realizaciones, la replicación del virus con ARN se inhibe *in vitro*. En otras realizaciones, la replicación del virus con ARN se inhibe *in vivo*. En algunas realizaciones, el virus con ARN cuya replicación se está inhibiendo es un virus con ARN de sentido positivo monocatenario. En algunas realizaciones, el virus con ARN cuya replicación se está inhibiendo es un virus de la familia *Flaviviridae*. En algunas realizaciones, el virus con ARN cuya replicación se está inhibiendo es VHC.

- Esta invención también está dirigida, en parte, a las formas cristalinas de la invención para su uso en la inhibición de ARN polimerasa del VHC. El uso comprende exponer la polimerasa con uno o más compuestos y/o sales de esta invención. En algunas realizaciones, la actividad de ARN polimerasa del VHC se inhibe *in vitro*. En otras realizaciones, la actividad de ARN polimerasa del VHC se inhibe *in vivo*.

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

- Esta invención también está dirigida, en parte, a las formas cristalinas de la invención para su uso en el tratamiento de una enfermedad que puede tratarse inhibiendo la ARN polimerasa del VHC. Por tanto, esta invención también está dirigida, en parte, a las formas cristalinas de la invención para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un animal que necesita de dicho tratamiento. Estos usos comprenden la administración al animal de uno o más compuestos y/o sales de la invención, y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales. En algunas realizaciones, se administra al animal una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto o compuestos y/o sal o sales. "Tratar" significa mejorar, suprimir, erradicar, prevenir, reducir el riesgo de, y/o retrasar el comienzo de la enfermedad que esté

siendo tratada. Los solicitantes pretenden específicamente que el término "tratar" abarque la administración de los compuestos y/o sales de la invención a un paciente VHC negativo que sea candidato a un trasplante de órganos. Los métodos de tratamiento son particularmente adecuados para su uso con seres humanos, pero se pueden utilizar con otros animales, particularmente mamíferos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" es una cantidad que logrará el objetivo de tratar la afección diana.

En algunas realizaciones, los usos pueden comprender la terapia combinada, donde el compuesto o los compuestos y/o la sal o las sales de la invención es o son administrados simultáneamente con un segundo (o incluso un tercer, cuarto, etc.) compuesto, tal como, por ejemplo, otro agente terapéutico utilizado para tratar la hepatitis C (*p. ej.*, interferón o combinación de interferón/ribavirina, o un inhibidor de VHC tal como, por ejemplo, un inhibidor de la polimerasa de VHC o un inhibidor de la proteasa de VHC). El compuesto o los compuestos y/o la sal o las sales de esta invención también se pueden administrar simultáneamente con agentes terapéuticos distintos de los agentes terapéuticos utilizados para tratar la hepatitis C (*p. ej.*, agentes anti-VIH). En estas realizaciones de administración simultánea, el compuesto o los compuestos y/o la sal o las sales de la invención y el segundo, etc. agente o agentes terapéuticos se pueden administrar de una manera esencialmente simultánea (*p. ej.*, o en aproximadamente 5 minutos de cada uno de los otros), de una manera sucesiva, o ambas. Se contempla que tales terapias combinadas puedan incluir la administración de un agente terapéutico múltiples veces entre las administraciones del otro. El período de tiempo entre la administración de cada agente puede oscilar de unos pocos segundos (o menos) a varias horas o días, y dependerá, por ejemplo, de las propiedades de cada composición y del ingrediente activo (*p. ej.*, potencia, solubilidad, biodisponibilidad, vida media, y perfil cinético), así como del estado del paciente. El compuesto o los compuestos y/o la sal o las sales de esta invención y el segundo, etc. agente terapéutico también se pueden administrar en una formulación sencilla.

Esta invención también está dirigida, en parte, a un uso de una o más formas cristalinas de la invención y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales para preparar un medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para coadministración con uno o más agentes terapéuticos adicionales.

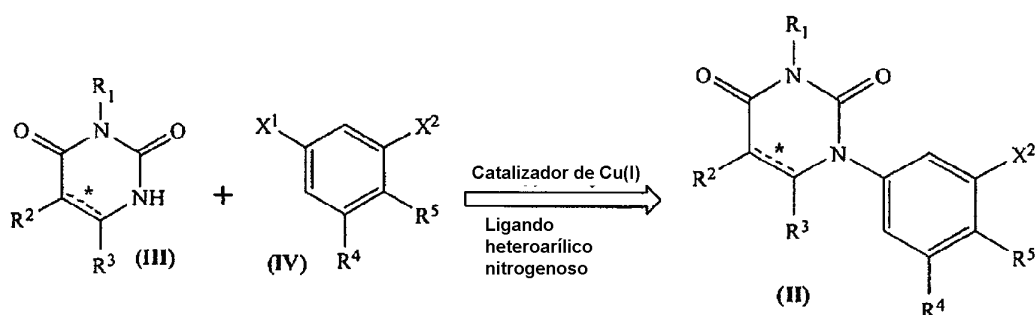
En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus con ARN.

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

Esta invención también está dirigida, en parte, a formas cristalinas de la invención, y, opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso como medicamento. En algunas realizaciones, el medicamento es para inhibir la replicación de un virus con ARN. En otras realizaciones, el medicamento es para el tratamiento de la hepatitis C.

J. Métodos de Preparación.

Esta invención también está dirigida, en parte, a un procedimiento para preparar los compuestos de fórmula II. El procedimiento comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV en presencia de (i) catalizador de sal de cobre (I) y (ii) ligando heteroarílico nitrogenoso:



En el procedimiento anterior, R¹, R², R³, R⁴, R⁵, X¹, y X² son como se ha comentado anteriormente.

Los solicitantes han descubierto que el procedimiento da como resultado generalmente la sustitución del hidrógeno del N1 del compuesto derivado de uracilo III dando como resultado de este modo el compuesto intermedio II. Cuando X² en el compuesto intermedio II es cloro, bromo, o yodo, a continuación el compuesto II es adecuado para la reacción subsiguiente (*p. ej.*, acoplamiento de Suzuki con un ácido borónico o éster boronato apropiado) para proporcionar el compuesto de fórmula I. En otras palabras, cuando X² en el intermedio compuesto II es cloro, bromo, o yodo, el procedimiento anterior es adecuado también para preparar los compuestos de fórmula I.

En algunas realizaciones, el compuesto III es uracilo, y el compuesto IV corresponde en estructura a un compuesto

seleccionado del grupo que consiste en el compuesto **IV-I**, **IV-Br**, y **IV-Cl**, dando como resultado los compuestos **IV-I** y **IV-Br** por lo general con mejor rendimiento que el compuesto **IV-Cl**.

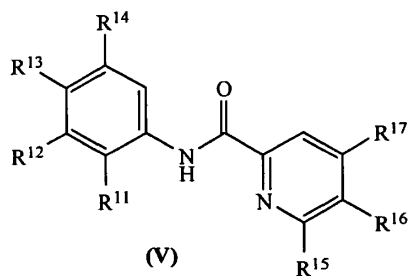
5 Los catalizadores de Cu(I) adecuados incluyen, por ejemplo, CuI, CuBr, CuCl, Cu₂O, y CH₃C(O)OCu. En algunas realizaciones, el catalizador se selecciona del grupo que consiste en CuI y CuBr. En algunas de tales realizaciones, el catalizador es CuI. En otras de tales realizaciones, el catalizador es CuBr.

10 En algunas realizaciones, el procedimiento se lleva a cabo en presencia de una base. En algunas de tales realizaciones, la base es una base inorgánica. Las bases inorgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, sales de potasio, sodio, y cesio (*p. ej.*, K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, Na₂CO₃). En algunas realizaciones, la base se selecciona del grupo que consiste en sal de potasio y sal de cesio. En algunas de tales realizaciones, la sal se selecciona del grupo que consiste en K₃PO₄ y Cs₂CO₃. En algunas realizaciones, la base comprende una sal de potasio. En algunas de tales realizaciones, la sal de potasio es K₂CO₃. En otras de tales realizaciones, la sal de potasio es K₃PO₄. En algunas realizaciones, la base comprende una sal de cesio. En algunas de tales realizaciones, la sal de potasio es Cs₂CO₃.

15 Por lo general, el procedimiento se lleva a cabo 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.

20 Por lo general, el procedimiento se lleva a cabo a una temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C.

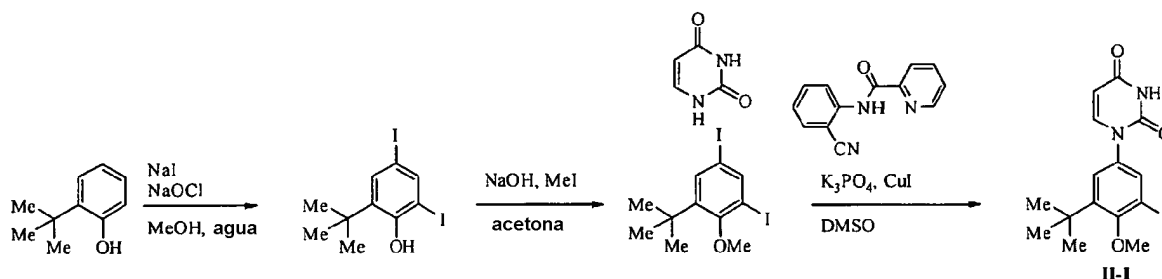
25 En algunas realizaciones, el ligando heteroarílico nitrogenoso comprende 8-hidroxiquinolina. En otras realizaciones, el ligando comprende 2-(2-piridil)-benzimidazol. En otras realizaciones más, el ligando comprende un compuesto de picolinamida que corresponde en estructura a la fórmula **V**:

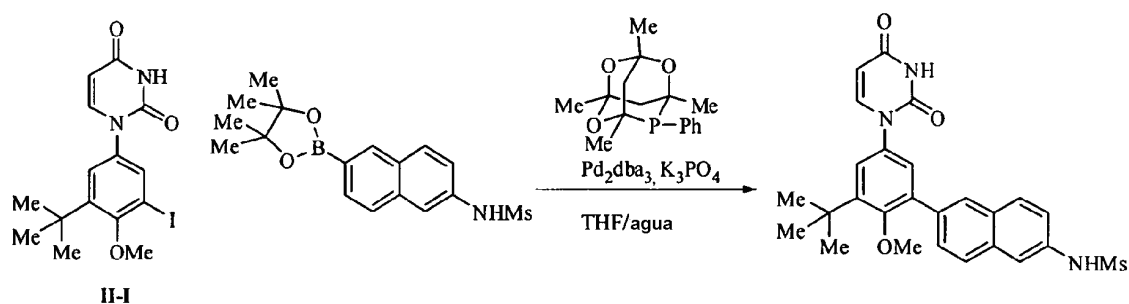


30 En la fórmula **V**, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, **R¹⁴**, **R¹⁵**, **R¹⁶**, y **R¹⁷** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, perfluoroalquilo C₁-C₄, alquil(C₁-C₄)oxi, haloalquilo C₁-C₄, cloro, o ciano. En algunas realizaciones, **R¹¹**, **R¹²**, **R¹³**, **R¹⁴**, **R¹⁵**, **R¹⁶**, y **R¹⁷** se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, metilo, metoxi, trifluorometilo, cloro, y ciano. En algunas realizaciones, el ligando de fórmula **V** comprende N-(4-cianofenil)picolinamida. En otras realizaciones, el ligando de fórmula **V** comprende N-(2-cianofenil)picolinamida.

35 En algunas realizaciones, el procedimiento comprende (a) preparar un compuesto de fórmula **IV**; y (b) hacer reaccionar compuesto de fórmula **III** con un compuesto de fórmula **IV** en presencia de (i) un catalizador de sal de cobre (I) y (ii) un ligando heteroarílico nitrogenoso, opcionalmente en presencia de una base inorgánica.

40 El compuesto de fórmula **IV-I** se puede preparar, por ejemplo, convirtiendo 2-*tert*-butilfenol en 2-*tert*-butil-4,6-diyodofenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con NaI y NaOCl), y a continuación convirtiendo el 2-*tert*-butil-4,6-diyodofenol en 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con CH₃I en presencia de una base, tal como, por ejemplo, NaOH).

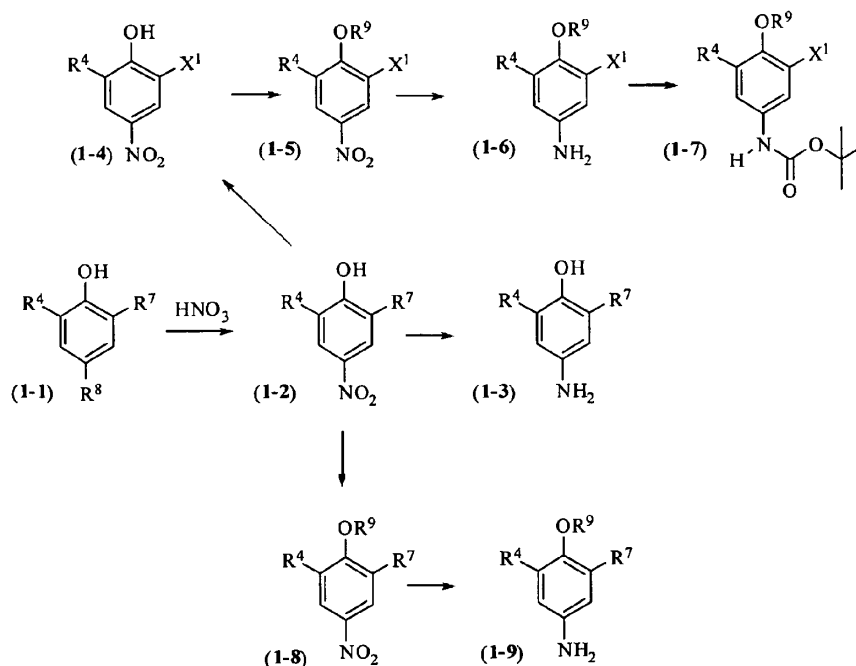




El compuesto de fórmula **IV-Br** se puede preparar, por ejemplo, convirtiendo 2-*tert*-butilfenol en 2,4-dibromo-6-*tert*-butilfenol (por ejemplo, haciéndolo reaccionar con 1,3-dibromo-5,5-dimetilimidazolidino-2,4-diona), y convirtiendo a continuación el 2,4-dibromo-6-*tert*-butilfenol en 1,5-dibromo-3-*tert*-butil-2-metoxibenceno (por ejemplo, tratándolo con CH_3I en presencia de KOtBu).

Se proporciona información adicional acerca de la preparación de los compuestos de fórmulas **I** y **II** (y sus sales) en la discusión general y/o los ejemplos de síntesis específicos. En la discusión de más abajo, 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 que se ha comentado anteriormente a no ser que se indique lo contrario.

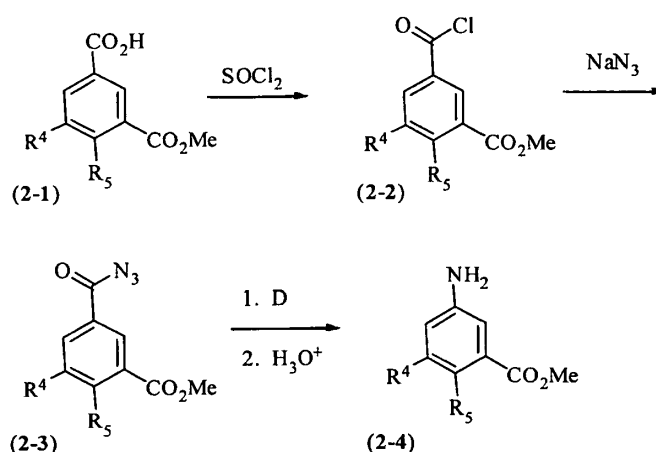
ESQUEMA 1



El compuesto (1-1), donde R^7 es, por ejemplo, hidrógeno o $-\text{CO}_2\text{Me}$, y R^8 es, por ejemplo, hidrógeno o *t*-butilo, se puede tratar 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 a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 h para proporcionar el compuesto (1-2). El compuesto (1-2) se puede reducir a continuación utilizando condiciones conocidas por los expertos en la técnica para proporcionar la anilina (1-3) correspondiente. Las condiciones típicas para esta reducción incluyen la utilización 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 temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Dependiendo de los grupos funcionales presentes, puede ser más apropiado un procedimiento de reducción alternativo tal como, por ejemplo, por medio de la utilización de 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 contienen, por ejemplo, metanol, agua, y/o tetrahidrofurano a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h. Otro grupo de condiciones de reducción incluye el uso de borohidruro de sodio en una mezcla disolvente tal como, por ejemplo, agua y tetrahidrofurano. Otro grupo más de condiciones de reducción 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) se puede modificar antes de la reducción. Por ejemplo, tratamiento del compuesto (1-2), donde R⁷ es hidrógeno, con monoclóruo de yodo en una mezcla de metanol y agua a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h suministra un compuesto (1-4), donde X¹ es yodo. Alternativamente, el compuesto (1-2) se puede tratar con hidrobromuro perbromuro de piridinio en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido acético a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 2 a aproximadamente 16 h para proporcionar el compuesto (1-4), donde X¹ es bromo. Se pueden introducir modificaciones en el radical fenol en el compuesto (1-4). Por ejemplo, el fenol se puede alquilar con haluros de alquilo (p. ej., yoduro de metilo), sulfatos de alquilo sulfates (p. ej., sulfato de metilo), haluros de alqueno (p. ej., bromuro de alilo), haluros de alquino (p. ej., bromuro de propargilo) en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en acetona, hidruo de sodio en dimetilformamida, o t-butóxido de potasio en tetrahidrofurano, a temperaturas de aproximadamente 0 a aproximadamente 35 °C a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h para proporcionar el compuesto (1-5), donde R⁹ es, por ejemplo, alquilo, alqueno, o alquino. Alternativamente, la alquilación se puede lograr mediante el uso de un reactivo tal como (trimetilsililo) diazometano en disolventes tales como, por ejemplo, metanol o t-butil metil éter, o mezclas de los mismos en un tubo sellado a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h. El compuesto (1-5) se puede reducir con posterioridad al compuesto (1-6) utilizando el polvo de hierro o cloruro de estaño(II) en las condiciones descritas anteriormente. Un procedimiento de reducción alternativo emplea hidrogenación a una presión de aproximadamente 1 atmósfera con un catalizador tal como platino sobre carbono sulfurado al 5 % en un disolvente tal como metanol. La protección de la anilina resultante del compuesto (1-6) con, por ejemplo, un carbamato de t-butilo se puede lograr mediante 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 y proporciona el compuesto (1-7).
- También se pueden producir modificaciones en el radical fenol en el compuesto (1-2). Un experto en la técnica puede alquilar el fenol del compuesto (1-2) utilizando, por ejemplo, las condiciones descritas anteriormente para obtener el compuesto (1-8). El compuesto (1-8) se transforma en el compuesto (1-9) utilizando, por ejemplo, uno o más de las condiciones de reducción apropiadas descritas anteriormente.
- Otra modificación del grupo fenol en el compuesto (1-2) es la sulfonilación para proporcionar el compuesto (1-8), donde R⁹ es alquilsulfonilo, carbocicilosulfonilo, o haloalquilsulfonilo. Tal compuesto se puede preparar 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-cloropropanosulfonilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, o piridina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Un experto en la técnica puede transformar a continuación el compuesto (1-8) en el compuesto (1-9) con un conjunto apropiado de condiciones de reducción.

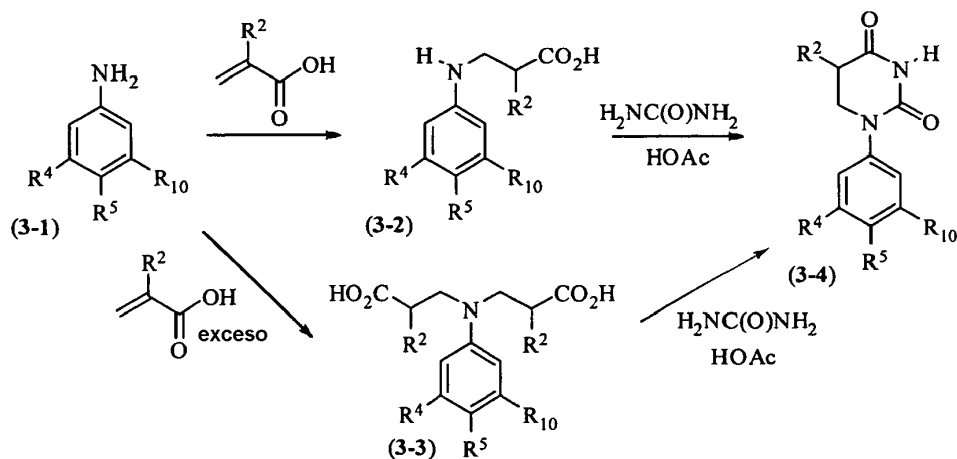
ESQUEMA 2



- La anilina (2-4) se puede preparar a través del uso de la transposición de Curtius. Para este fin, el compuesto (2-1), donde R⁴ no es amino, se puede tratar 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 de (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) se puede hacer reaccionar con una disolución acuosa de azida de sodio en un disolvente tal como, por ejemplo, acetona a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para proporcionar la acilazida (2-3). El compuesto (2-3) puede experimentar a continuación una transposición de Curtius en disolventes a 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

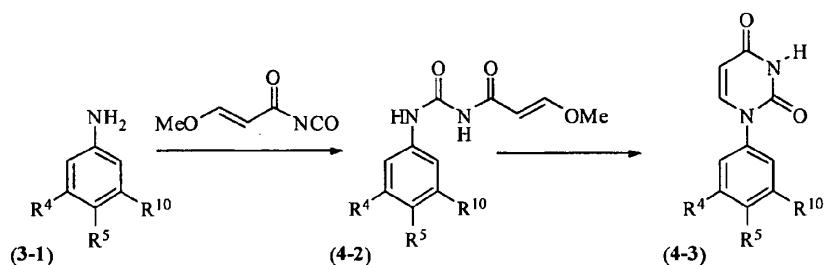


5

El compuesto (3-1), donde R¹⁰ es, por ejemplo, hidrógeno, bromo, yodo, o -CO₂Me, se puede tratar con un ácido acrílico casi puro a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno y se calienta a reflujo a lo largo de un período de aproximadamente 15 a aproximadamente 48 h para suministrar el compuesto (3-2). Cuando se utiliza un exceso de un ácido acrílico, se produce el compuesto (3-3). El compuesto (3-2) o (3-3) se puede tratar con urea en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido acético de aproximadamente 100 a aproximadamente 120 °C a lo largo de aproximadamente 2 a aproximadamente 48 h para suministrar el compuesto (3-4).

15

ESQUEMA 4

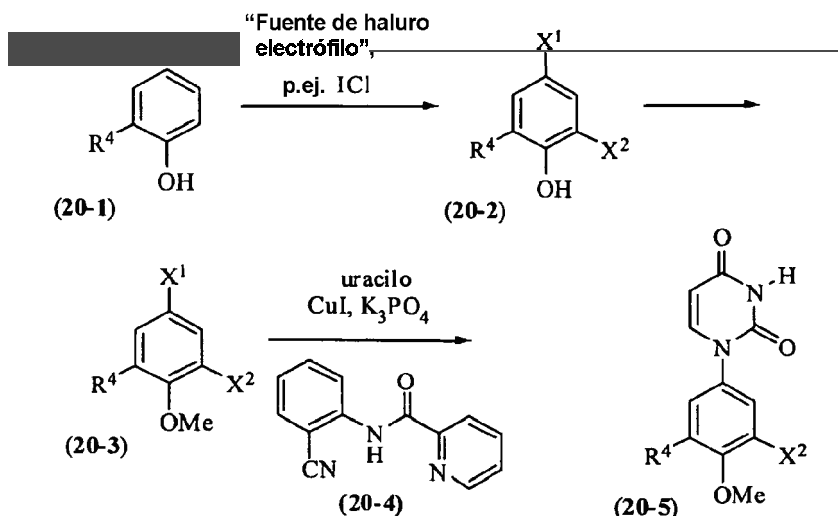


20

El compuesto (4-2) se puede preparar a partir del compuesto (3-1) disuelto en disolventes tales como, por ejemplo, dimetilformamida o dimetilacetamida añadiendo una disolución en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacriloilo (preparado como describen Santana, L.; et al. en J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295.) a una temperatura de aproximadamente -40 a aproximadamente -15 °C en una atmósfera inerte y después templando a temperatura ambiente durante aproximadamente 30 min a aproximadamente 4 h. El compuesto (4-2) se puede tratar con un ácido tal como, por ejemplo, ácido sulfúrico en mezclas de agua y etanol en un intervalo de temperatura de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para suministrar el compuesto (4-3). Alternativamente, el compuesto (4-2) se puede ciclar a uracilo (4-3) en las condiciones alcalinas descritas por Ueno, Y.; et al. J. Org. Chem. 70:7925-7935 (2005).

30

ESQUEMA 5

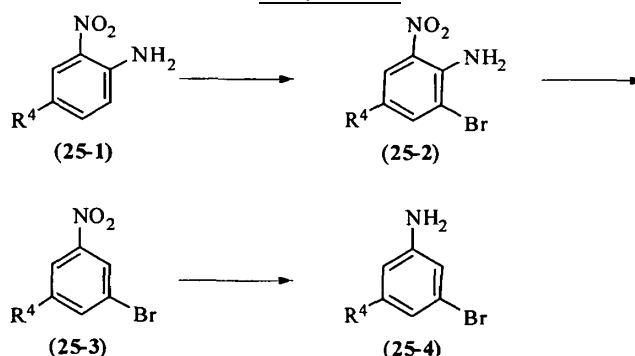


5 El fenol (20-1), donde R⁴ es distinto de amino, se trata con una fuente de haluro electrófilo, tal como, por ejemplo, monoclóruo de yodo para proporcionar el compuesto dihalogenado (20-2), donde X¹ y X² son independientemente bromo o yodo. El compuesto (20-2) se transforma en el compuesto (20-3) por medio de reacción de un agente alquilante tal como, por ejemplo, sulfato de metilo con una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en acetona a reflujo. Alternativamente, yoduro de metilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, t-butóxido de potasio en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, o dimetilformamida también proporciona el compuesto (20-3). En otra alternativa más, el compuesto (20-2) se puede metilar con (trimetilsilil)diazometano en un disolvente tal como, por ejemplo, t-butil metil éter. El compuesto (20-3) se puede hacer reaccionar con uracilo, ligando (20-4), yoduro de cobre (I), y fosfato de potasio en dimetilsulfóxido de aproximadamente 40 °C a aproximadamente 100 °C para suministrar el compuesto (20-5).

15 Por ejemplo, cuando en compuesto (20-3), R⁴ es *terc*-butilo, X¹ es yodo, y X² es yodo o bromo, compuesto (20-3) can be se agitó con uracilo y compuesto (20-4) en presencia de CuI y K₂PO₄ en DMSO durante aproximadamente 15 a aproximadamente 24 h a aproximadamente 60 °C para suministrar el compuesto (20-5). Las alternativas al ligando (20-4) para elaborar (20-5) son 8-hidroxiquinolina y 2-(2-piridil)-benzimidazol.

20

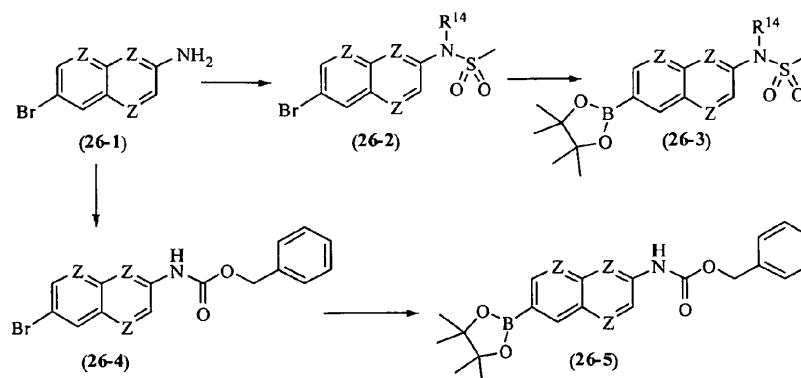
ESQUEMA 6



25 El compuesto (25-1) se puede bromar por medio de tratamiento con, por ejemplo, hidrobromuro perbromuro de piridinio en un disolvente tal como, por ejemplo, ácido acético a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h para producir el compuesto (25-2). El grupo amino del compuesto (25-2) se puede eliminar mediante exposición a nitrito de t-butilo en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida a una temperatura inicialmente a temperatura ambiente y a continuación aumentar al intervalo de aproximadamente 50 a aproximadamente 65 °C para producir el compuesto (25-3). Se pueden añadir alícuotas adicionales de nitrito de t-butilo a temperatura ambiente seguido de calentamiento hasta que la transformación es completa. El compuesto (25-3) se puede reducir al compuesto (25-4), por ejemplo, mediante tratamiento con hierro y cloruro de amonio.

30

ESQUEMA 7



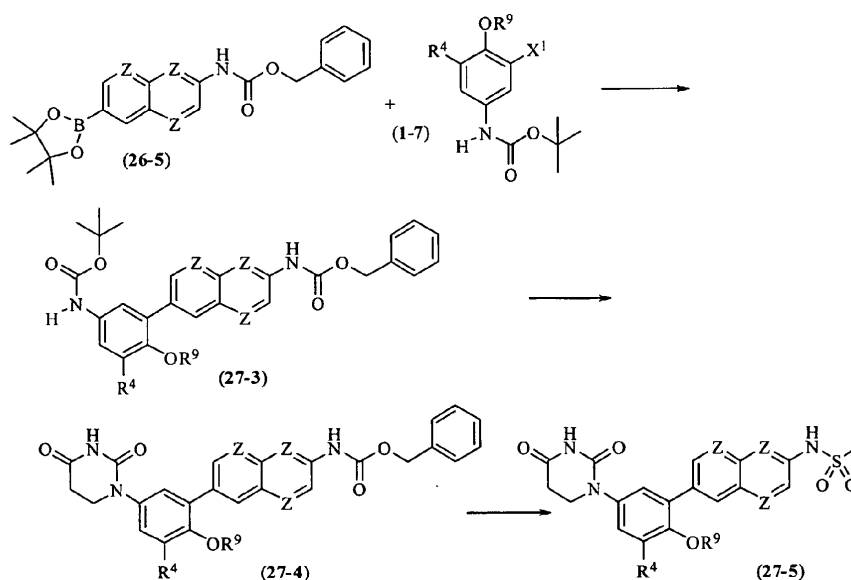
5 El compuesto (26-1), donde cada Z es independientemente N o CH se puede convertir en un éster de ácido borónico para su uso en las reacciones de Suzuki. Por ejemplo, el compuesto de fórmula (26-1) se puede convertir en el compuesto (26-2), donde R¹⁴ es hidrógeno o metanosulfonylo (cuando se utiliza cloruro de metanosulfonylo en exceso) mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonylo en piridina a aproximadamente temperatura ambiente en aproximadamente 1 a aproximadamente 8 h.

10 El compuesto (26-2) se puede transformar en el compuesto de (26-3) mediante tratamiento con pinacol-borano en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)dipaladio (0), un ligando tal como, por ejemplo, tri-t-butilfosfina, y una base tal como trietilamina en disolventes tales como, por ejemplo, tetrahidrofurano, dioxano, o tolueno a temperaturas que oscilan de la temperatura ambiente a aproximadamente 130 °C.

15 Alternativamente, compuesto (26-2) se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Pd6 Combiphos®, aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), o acetato de paladio en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-trisisopropilbifenilo (XPhos), y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio en disolventes tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas de aproximadamente 60 a aproximadamente 130 °C para producir el compuesto (26-3).

25 El compuesto (26-3) se puede convertir en el compuesto protegido (26-4) mediante tratamiento con cloroformiato de bencilo inicialmente a aproximadamente 0 °C en presencia de bicarbonato de sodio acuoso saturado en una mezcla de acetona y agua. Esto se puede templar a temperatura ambiente y mantener a la temperatura durante aproximadamente 12 a aproximadamente 24 h. Con posterioridad, el compuesto (26-4) se puede convertir en el éster de pinacol de ácido borónico (26-5) utilizando las condiciones de reacción descritas anteriormente.

ESQUEMA 9



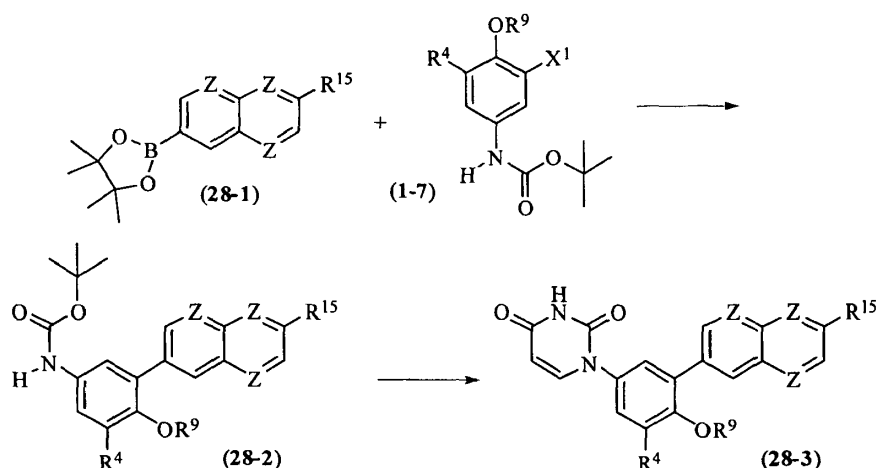
30

El compuesto (26-5), donde cada Z es independientemente N o CH, se puede acoplar al compuesto (1-7) en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar el compuesto (27-3). Tales condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] aducto en diclorometano de paladio (II); una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o fluoruro de cesio; y un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua, o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos calentados en el intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C.

El compuesto (27-3) se puede transformar en el compuesto (27-4) en un procedimiento de tres etapas. La etapa inicial implica la eliminación del grupo protector de t-butoxicarbonilo con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano o ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Con posterioridad, la dihidropirimidinodiona se puede introducir como se describe en el Esquema 3.

El compuesto (27-5) se puede obtener a partir del compuesto (27-4) en una secuencia de dos etapas. En primer lugar, el grupo protector se separa de la naftilamina en condiciones reductoras. Por lo general, la hidrogenación (~1 atmósfera de presión) en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, paladio sobre carbón al 10 % en un disolvente tal como, por ejemplo, acetato de etilo a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h. En segundo lugar, la naftilamina se puede sulfonilar ahora mediante tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como trietilamina en un disolvente (p. ej., diclorometano) a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 20 min a aproximadamente 4 h.

25

ESQUEMA 10

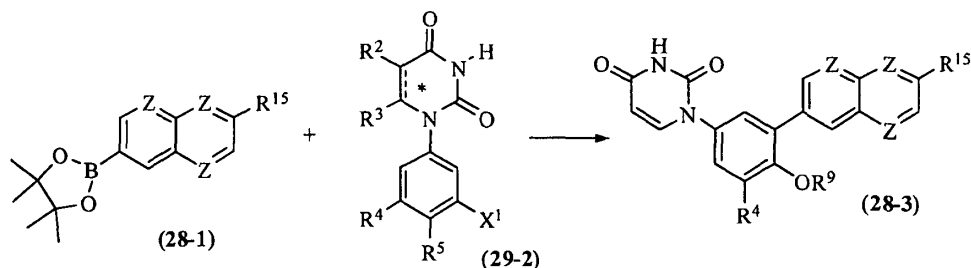
El compuesto (28-1), donde cada Z es independientemente N o CH, y R¹⁵ es, por ejemplo, hidrógeno, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂, o metoxi se puede acoplar al compuesto (1-7) en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar el compuesto (28-2). Tales condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador paladio tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona) paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II); una base tal como carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butoxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o fluoruro de cesio; y un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos calentados en el intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C. La reacción se desoxigena por lo general con un gas inerte tal como nitrógeno antes de calentar. El calentamiento se puede producir en elementos de vidrio convencionales, un tubo sellado, o en un reactor de microondas a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h.

40

El compuesto (28-2) se puede transformar en el compuesto (28-3) en un procedimiento de tres etapas convencional. La etapa inicial implica la eliminación del grupo protector de t-butoxicarbonilo con un ácido tal como, por ejemplo, ácido trifluoroacético en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano o ácido clorhídrico en dioxano a temperatura ambiente a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h. Con posterioridad, el uracilo se puede introducir como se describe en el Esquema 4.

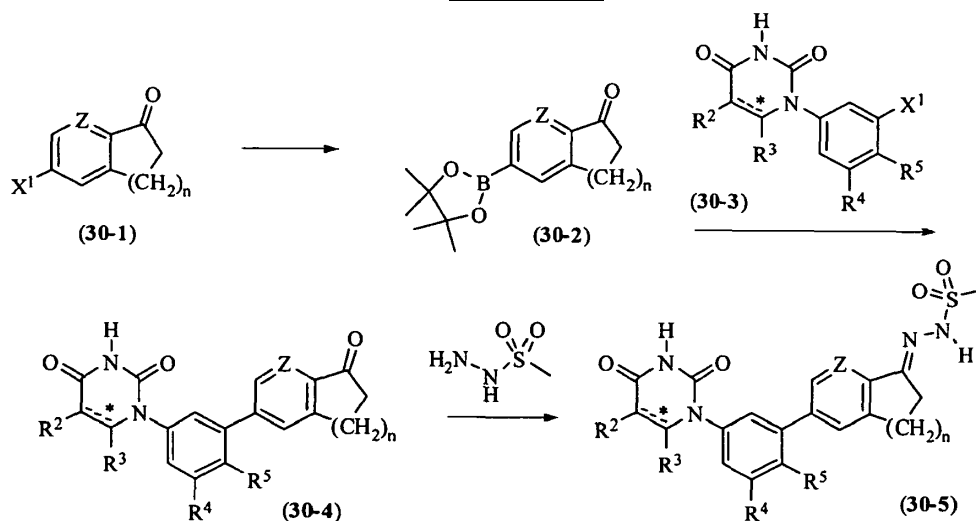
45

ESQUEMA 11



- 5 El compuesto (28-1), donde cada Z es independientemente N o CH, y R¹⁵ es, por ejemplo, hidrógeno, -NHSO₂Me, -N(SO₂Me)₂, o metoxi se puede acoplar al compuesto de fórmula (29-2), donde X¹ es, por ejemplo, bromo o yodo, en condiciones de reacción de Suzuki para proporcionar el compuesto de fórmula (28-3). Tales condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de paladio un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), o bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II) diclorometano; un base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o fluoruro de cesio; y un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua, o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos calentados en el intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C. La reacción se desoxigena por lo general con un gas inerte tal como nitrógeno antes de calentar. El calentamiento se puede producir en elementos de vidrio convencionales, un tubo sellado, o en un reactor de microondas a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 h.

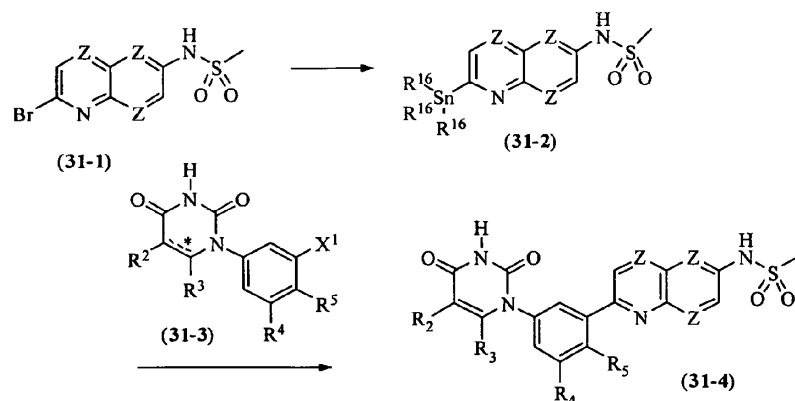
ESQUEMA 12



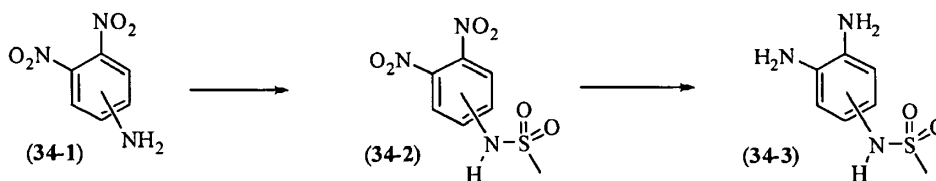
- 20 El compuesto (30-1), donde X¹ es bromo o yodo, n es 1 o 2, y Z es CH o N, se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Pd₆ Combiphos®, aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno] paladio (II), o acetato de paladio en presencia de un ligando tal como 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), y una base tal como acetato de potasio en disolventes tales como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a temperaturas de 60-130 °C para producir el compuesto (30-2). La reacción se desoxigena por lo general con un gas inerte tal como nitrógeno antes de calentar. El calentamiento se puede producir en elementos de vidrio convencionales, un tubo sellado, o en un reactor de microondas a lo largo de 1 a 24 h. El compuesto (30-3) se puede hacer reaccionar con compuesto (30-2) para producir el compuesto (30-4) empleando las condiciones descritas en el Esquema 11.

- 30 El tratamiento del compuesto (30-4) con metanosulfonylhidrazida en un disolvente tal como, por ejemplo, tetrahidrofurano, metanol, o etanol, o una mezcla de los mismos de la temperatura ambiente a aproximadamente 100 °C a lo largo de un período de 8 a 48 h proporciona el compuesto (30-5).

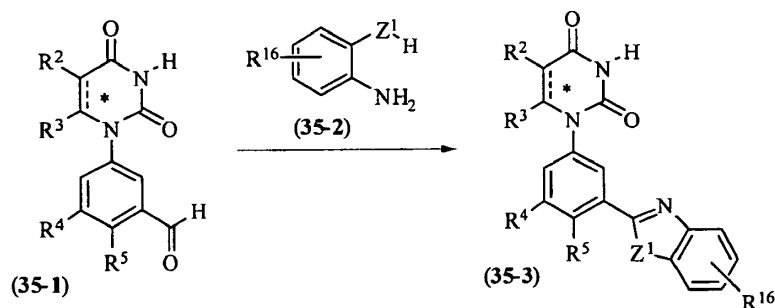
35

ESQUEMA 13

- 5 El compuesto **(31-1)** se puede tratar con hexametildiestaño o hexabutildiestaño en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II) en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno o dioxano calentado de aproximadamente 50 a aproximadamente 130 °C para suministrar el compuesto **(31-2)**. El compuesto **(31-2)** se puede tratar con el compuesto **(31-3)** en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, tris(dibencilidinoacetona)paladio (0) y un ligando tal como tri(2-furil)fosfina en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, dioxano, o tetrahidrofurano calentado a aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C para producir el compuesto **(31-4)**.

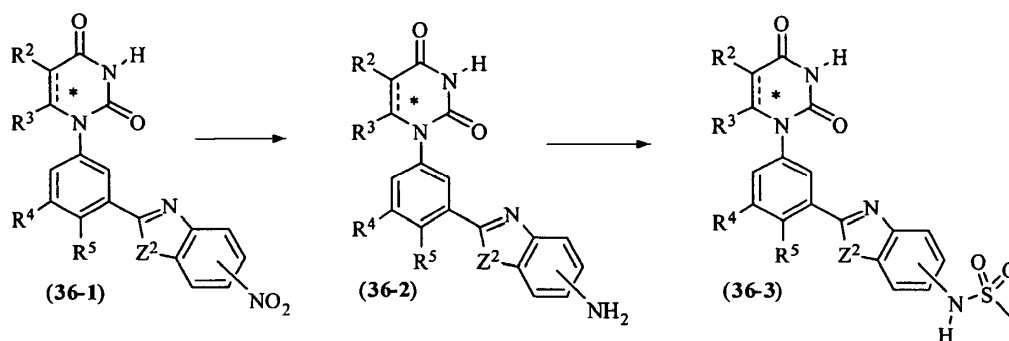
ESQUEMA 14

- 15 La dinitroanilina **(34-1)** se puede sulfonilar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como, por ejemplo, piridina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 36 h para producir el compuesto **(34-2)**. El compuesto **(34-2)** se puede convertir en el compuesto **(34-3)** utilizando 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, tales como, por ejemplo, metanol, agua, y tetrahidrofurano a lo largo de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 h.

ESQUEMA 15

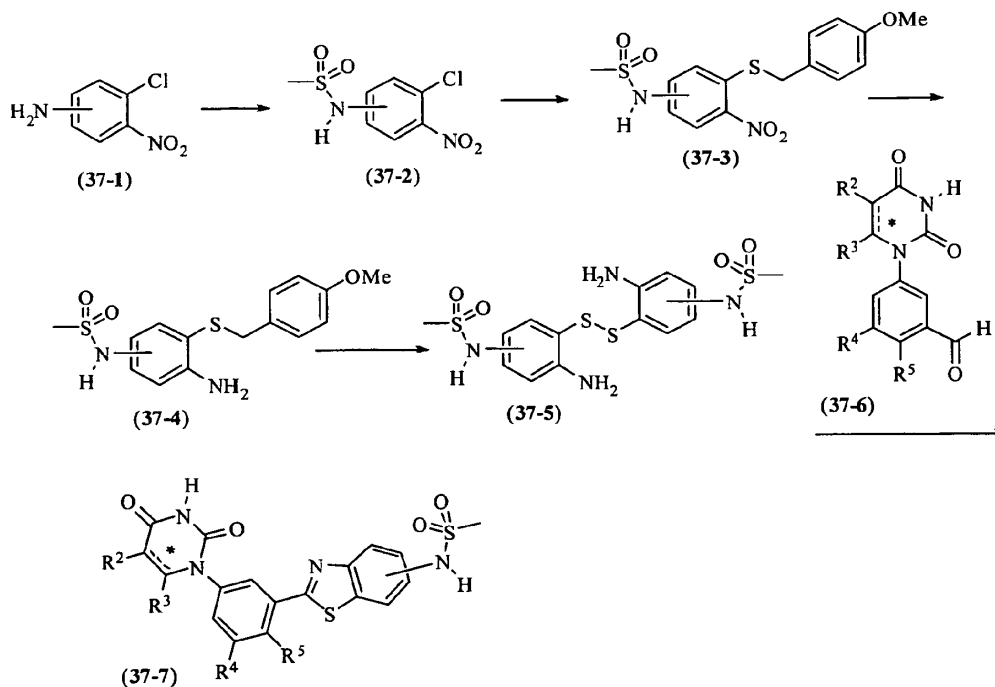
- 25 El compuesto **(35-1)** se puede hacer reaccionar con el compuesto **(35-2)**, donde Z¹ es O, S, o NH y R¹⁶ es hidrógeno, -NHSO₂Me, o NO₂, en presencia de carbón expuesto a aire en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno calentado de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 24 a aproximadamente 72 h para producir el compuesto **(35-3)**.

ESQUEMA 16



- 5 El compuesto (36-1), donde Z² es O o S, se puede reducir al compuesto (36-2) utilizando 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 90 °C en disolventes tales como, por ejemplo, metanol, etanol, agua, y tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos a lo largo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 12 h. El compuesto (36-2) se puede sulfonilar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como, por ejemplo, piridina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 36 h.

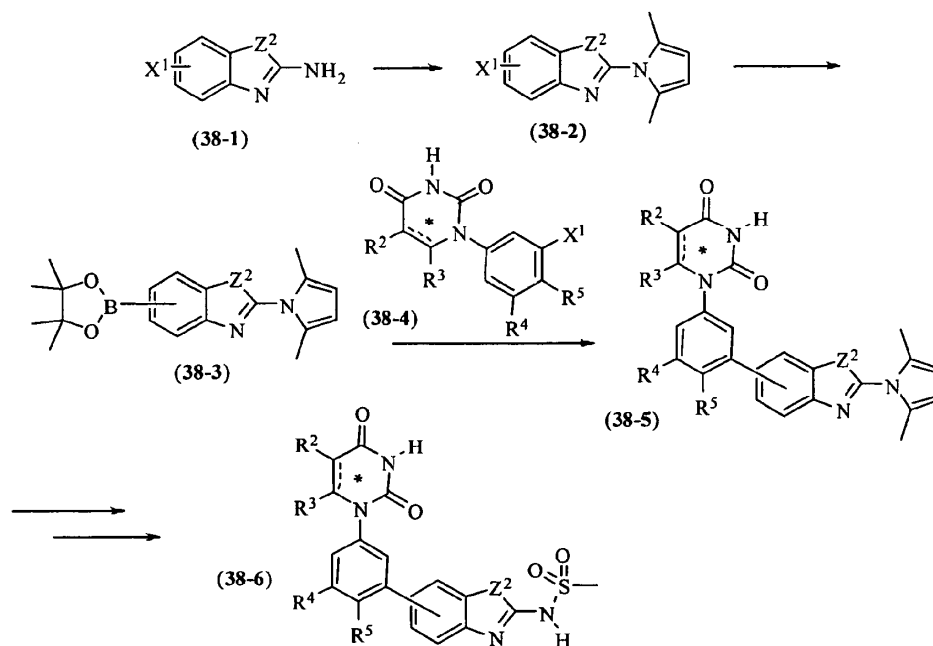
ESQUEMA 17



- 15 El compuesto (37-1) se puede sulfonilar con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base como, por ejemplo, piridina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente a lo largo de un período de aproximadamente 8 a aproximadamente 36 h para producir el compuesto (37-2). El compuesto (37-2) se puede hacer reaccionar con (4-metoxifenil)metanotiol en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de potasio en un disolvente tal como, por ejemplo, dimetilformamida calentada de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 °C durante aproximadamente 8 a aproximadamente 24 h para producir el compuesto (37-3). El compuesto (37-3) se puede reducir al compuesto (37-4) utilizando 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 90 °C en un disolvente tal como, por ejemplo, metanol, etanol, agua, y tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos a lo largo de aproximadamente 30 min a aproximadamente 12 h. El compuesto (37-4) se puede transformar en el compuesto (37-5) en presencia de acetato de mercurio(II), anisol, y ácido trifluoroacético a aproximadamente 0 °C durante aproximadamente 30 a aproximadamente 90 min y haciendo burbujear sulfuro de hidrógeno con posterioridad a través de la mezcla la mezcla. El compuesto (37-5) se puede tratar con el compuesto (37-6) en presencia de ácido p-toluenosulfónico y trifetilfosfina en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno calentado a reflujo durante

aproximadamente 2 a aproximadamente 16 h para suministrar el compuesto (37-7).

ESQUEMA 18



5

El compuesto (38-1), donde X^1 es bromo o yodo y Z^2 es O o S, se puede hacer reaccionar con 2,5-hexanodiona en presencia de ácido p-toluenosulfónico y piridina calentados en benceno para producir el compuesto de fórmula (38-2). El compuesto (38-2) se puede hacer reaccionar con bis(pinacolato)diboro en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, Pd6 Combiphos®, aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II), o acetato de paladio en presencia de un ligando tal como, por ejemplo, 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo (XPhos), y una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio en un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano, dimetilformamida o dimetilsulfóxido a una temperatura de aproximadamente 60 a aproximadamente 130 °C para producir el compuesto (38-3). El compuesto (38-3) se puede hacer reaccionar con compuesto (38-4) para producir el compuesto (38-5) en condiciones de reacción de Suzuki. Tales condiciones incluyen, por ejemplo, el uso de un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, dihidrógeno diclorobis(di-t-butilfosfinito)paladato(2-), tris(dibencilidineaetona) paladio (0), acetato de paladio, cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio (II), tetrakis(trifenilfosfina)paladio, o aducto en diclorometano de dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]paladio (II); una base tal como, por ejemplo, acetato de potasio, carbonato de potasio, fosfato de potasio, t-butóxido de potasio, carbonato de sodio, carbonato de cesio, o fluoruro de cesio; y un disolvente tal como, por ejemplo, tolueno, etanol, agua o tetrahidrofurano, o mezclas de los mismos calentados en el intervalo de temperatura de aproximadamente 40 a aproximadamente 130 °C.

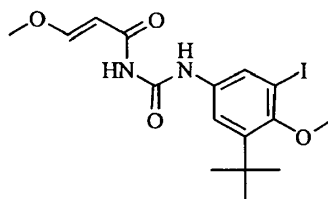
El compuesto (38-5) se puede tratar con hidrócloruro de hidroxilamina de en etanol caliente para eliminar el grupo protector de pirrol. A continuación el tratamiento con cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base tal como, por ejemplo, piridina en un disolvente tal como, por ejemplo, diclorometano a temperatura ambiente o casi a temperatura ambiente suministra compuesto (38-6).

EJEMPLOS

30

Los siguientes ejemplos son meramente ilustrativos, y no se limitan a esta descripción de ninguna manera.

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



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

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

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

Al producto de la **Parte A** (4,5 g, 23,05 mmoles) disuelto en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) se le añadió monocloruro de yodo (1,155 ml, 23,05 mmoles) gota a gota a lo largo de un período de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y se diluyó en 1 l de agua y se dejó estar durante la noche. La sustancia sólida se recogió mediante filtración y se lavó 3 x 50 ml con agua y se secó a vacío durante la noche para producir un sólido de color tostado (7,14 g, 96 %).

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

A una disolución refrigerada en un baño de hielo del producto de la **Parte B** (5,5 g, 17,13 mmoles) en MTBE (15 ml) en una vasija a presión de 50 ml se le añadieron TMS diazometano 2,0 M (12,85 ml, 25,7 mmoles) seguido de adición gota a gota de metanol (1,0 ml) dando como resultado un burbujeo calmado. La vasija se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió y se relajó la presión. La disolución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M, una disolución saturada de carbonato de potasio, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un aceite de color rojo que se utilizó sin purificación (5,4 g, 84 %).

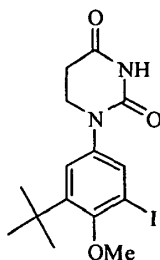
Parte D. Preparación de 3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxianilina.

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

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

A una disolución del producto de la **Parte E** (3,05, 10 mmoles) en DMF (50 ml) a -20 °C en N₂ se le añadió con un goteo rápido una disolución 0,4 M en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacrililoilo (50,0 ml, 20,00 mmoles, preparado mediante el método de Santana et al., J. Heterocyclic Chem. 36:293 (1999)). La disolución se agitó durante 15 min a -20 °C, se templó a temperatura ambiente durante 45 min y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó 4 x 300 ml con agua, 2 x 100 ml con salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró hasta un sólido de color pardo. El residuo se trituró en Et₂O/hexano para producir un polvo fino que se recogió mediante filtración y se secó para producir un polvo de color tostado (2,46 g, 57 %).

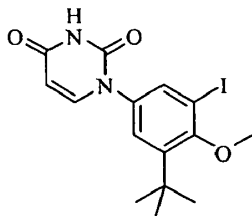
Ejemplo B. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona.



A una suspensión del producto del **Ejemplo A** (2,46 g, 5,69 mmoles) en etanol (50 ml) se le añadió una disolución de 5,5 ml de H₂SO₄ en 50 ml agua y la mezcla se calentó a 110 °C durante 2,5 h para producir una disolución clara. La disolución se enfrió y se diluyó con 50 ml de agua mientras se agitaba para producir un sólido de color blanquecino que se recogió mediante 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)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.



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

10

Una disolución de 2-*terc*-butilfenol (20,0 g, 133 mmoles) en metanol (266 ml) se trató con lentejas de hidróxido de sodio (6,39 g, 160 mmoles). La mezcla se agitó hasta que se hubo disuelto la totalidad del hidróxido de sodio y se enfrió después en un baño de hielo-sal a -2 °C. Se añadió yoduro de sodio (15,0 g, 100 mmoles) y a continuación se añadió gota a gota una disolución de hipoclorito de sodio al 10 % (45 ml, 73,3 mmoles) a un ritmo tal que la temperatura de la disolución no aumentó más de 1,3 °C. Esta secuencia de eventos se repitió (3x) hasta que se hubieron añadido un total de 60 g (400 mmoles) de yoduro de sodio y la disolución de cloro viró de un color verde claro-amarillo al color del té con hielo flojo. Esto requirió todo menos 16 ml de los 180 ml de la disolución de hipoclorito de sodio total medida. Enfriando continuamente a aproximadamente 2 °C, se añadió gota a gota una disolución de tiosulfato de sodio pentahidrato (20 g) en agua (100 ml) a lo largo de 20 min. Después de la adición, la disolución se aciduló a pH 3 por medio de una adición gota a gota de ácido clorhídrico concentrado (se requirieron aprox. 35 ml de los 40 ml colocados en el embudo de adición). El precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con más de 1 litro de agua. El sólido de color salmón se aspiró 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 tostado.

15

20

25

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

Una disolución del producto de la **Parte A** (20,0 g, 49,7 mmoles) en acetona (140 ml) se trató con yoduro de metilo (3,9 ml, 8,83 g, 62,2 mmoles) y una disolución de hidróxido de sodio al 50 % (p/p) (3,02 ml, 4,58 g, 57,2 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se concentró a 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 una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na₂SO₄) y la concentración a vacío proporcionó el producto (20,59 g, 99 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

30

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

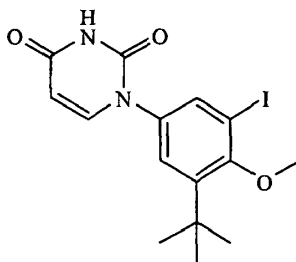
35

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

40

45

50

Ejemplo D. Preparación de 1-(3-*tert*-Butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.5 **Parte A.** Preparación de 2-*tert*-butil-4,6-diyodofenol.

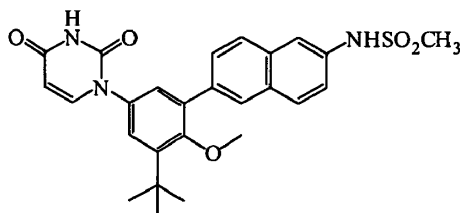
Se disolvió 2-*tert*-butilfenol (99,95 g, 665,36 mmoles) en 1250 ml metanol y se convirtió en el fenóxido correspondiente con 31,96 g (799,0 mmoles, 1,2 equiv.) de hidróxido de sodio agitando las lentejas de hidróxido de sodio a temperatura ambiente, y a continuación enfriando la mezcla de reacción en un baño de hielo/sal. Se añadieron yoduro de sodio (299,34 g, 1997,07 mmoles, 3,0 equiv.) y lejía al 8,3 % (1265,83 g, 1411,39 mmoles, 2,1 equiv.) a la disolución de reacción fría en cuatro porciones iguales, añadiendo la lejía mientras se mantenía la mezcla de reacción a <0 °C. Se añadieron 500 ml de una disolución de tiosulfato de sodio al 20 % (p/p) a lo largo de un período 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 añadiendo 197,5 ml de HCl conc. a lo largo de un período de 97 min pasando la temperatura de 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 a vacío durante la noche (aproximadamente 15 h) para producir 289,33 g (rendimiento ajustado a la potencia = 254,61 g) del producto del título.

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

El producto de la **Parte A** (análisis de 93 %, 21,6 g, 50 mmoles) se disolvió en 140 ml de acetona. Se añadió yoduro de metilo (4,2 ml, 67,5 mmoles, 1,35 equiv.), seguido de hidróxido de sodio acuoso al 50 % (5,0 g, 62,5 mmoles, 1,25 equiv.). La reacción se agitó durante la noche, a continuación se concentró a aproximadamente 50-60 ml. Se añadieron 80 ml de heptanos seguido de 50 ml de agua, y las capas se sacudieron y se separaron, y la capa acuosa se volvió a extraer con 20 ml de heptanos. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron dos veces con 50 ml cada vez de NaCl acuoso al 10 % para proporcionar 91,1 gramos de una disolución en heptano, que produjo 19,1 g del compuesto del título.

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

Se cargaron uracilo (33,3 g, 297 mmoles, 1,2 equiv.), K₃PO₄ (106 g, 500 mmoles, 2,1 equiv.), CuI (4,6 g, 24,2 mmoles, 0,1 equiv.), y *N*-(2-cianofenil)picolinamida (6,4 g, 28,7 mmoles, 0,12 equiv.) en un matraz y se inertizaron con argón. El 1-*tert*-butil-3,5-diyodo-2-metoxibenceno se cambió de disolvente a MeCN, se disolvió en 1 l de DMSO y se purgó con argón y se añadió a los sólidos. La reacción se calentó a 60 °C durante 16 h. Después de enfriar, la reacción se diluyó con 2 L de EtOAc y se lavó con 2,6 L de agua (se volvió a extraer con 3 x 1 l de EtOAc). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 2 x 1 l de 0,25 M (CuOAc)₂ a continuación 2 x 830 ml de NH₄Cl al 15 % a continuación 800 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró después y se capturó con 1 l heptano, a continuación se trituró con heptano:iPrOAc 85:15 (v/v) a reflujo durante 4 h. Después de enfriar, el producto se recogió mediante filtración y se lavó con 330 ml adicionales de heptanos:EtOAc al 85:15 v/v para producir después de secar 66,9 g (rendimiento 70 %) del producto en forma de un sólido de color blanco.

Ejemplo E. Preparación de *N*-(6-(3-*tert*-Butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Una disolución de 100 ml de agua y 300 ml de THF se purgó con nitrógeno y a continuación se transfirió a través de una cánula y con presión de nitrógeno a un matraz que contenía 19,965 g (49,96 mmoles) del producto del **Ejemplo D**, 20,8234 g (59,97 mmoles, 1,20 equivalentes) de *N*-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida, y 21,8711 g (103,03 mmoles, 2,06

equivalentes) de fosfato de potasio que se habían purgado con nitrógeno. La disolución resultante se purgó de nuevo con nitrógeno.

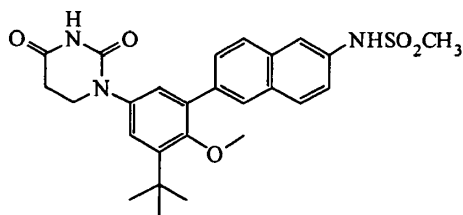
El THF (100 ml) se purgó con nitrógeno y a continuación se transfirió a través de una cánula y con presión de nitrógeno a un matraz que contenía 462,8 mg (0,51 mmoles, 0,01 equivalentes) de Pd₂dba₃ y 735,8 mg (2,52 mmoles, 0,05 equivalentes) de 1,3,5,7-tetrametil-6-fenil-2,4,8-trioxa-6-fosfaadamantano, que se habían purgado con nitrógeno. La disolución resultante se purgó de nuevo con nitrógeno.

La disolución de THF/agua inicial se transfirió a través de una cánula y con presión de nitrógeno al matraz que contenía el catalizador y un ligando en THF. La reacción se templó a 50 °C y se agitó durante la noche a presión de nitrógeno positiva. Se tomó una muestra de la reacción la mañana siguiente. La HPLC de la muestra mostró 0,28 PA% de sustancia de partida de yodouracilo, 76,8 PA% de producto, y 5,2 PA% de boronato.

La reacción se enfrió a temperatura ambiente y se lavó, en tres porciones, con una disolución de 5,84 g de L-cisteína y 81,4 g de cloruro de sodio en 550 ml de agua que se había purgado con nitrógeno. La disolución en THF se filtró a través de un lecho de celite. El lecho se enjuagó con 100 ml de THF, que se combinó con la disolución en THF original. La disolución en THF se concentró en el evaporador rotativo hasta 136 g. A la suspensión de color blanco se le añadieron 405 ml de acetato de etilo con buena agitación. La suspensión se filtró después de la agitación durante la noche. La torta húmeda se lavó con 2 X 50 ml de acetato de etilo. El sólido, un solvato en acetato de etilo, se secó en el horno de vacío a 50 °C. Éste pesó 25,49 g.

El sólido y 8,7 g de gel de sílice derivatizada con 3-mercaptopropilo se agitó en 500 ml de THF, después se filtró a través de un lecho de celite. El producto filtrado se concentró en el evaporador rotativo para producir 13,08 g de un sólido de color blanco. El sólido que se había separado mediante filtración sobre el lecho de celite se extrajo con 500 ml de THF a 60 °C. La disolución en THF se concentró a 66 g y se trató con 206 ml de acetato de etilo. El sólido que precipitó se filtró y se secó, produciendo 9,13 g de producto. Este sólido se combinó con el sólido original y se suspendió en 100 ml de etanol 200 proof 3A. Éste se filtró y se secó en el horno de vacío a 50 °C para producir 20,74 g de producto.

Ejemplo 1. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto IA-L0-2,9).



Parte A. Preparación de ácido 6-bromo-2-naftoico.

Una disolución de 6-bromo-2-naftoato de metilo (7,70 g, 29,0 mmoles) en THF:agua 2:1 (150 ml) se trató con hidrato de hidróxido de litio (2,44 g, 58,1 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 48 h. Se concentró a vacío, se diluyó con agua y se enfrió a 0 °C. Se aciduló a pH 3 con HCl 4 N. Los sólidos se recogieron mediante filtración, se disolvieron en tolueno-EtOAc (aprox. 2 l) y se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido de color pardo se trituró con éter, se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco (5,07 g, 70 %).

Parte B. Preparación de 6-bromonaftalen-2-amina.

Una disolución del producto de la **Parte A** (5,07 g, 20,19 mmoles) y trietilamina (4,22 ml, 3,07 g, 30,3 mmoles) en DMF seca (155 ml) se trató con te difenilfosforilazida (6,55 ml, 8,34 g, 30,3 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h. La disolución se trató a continuación con agua (20 ml) templando a continuación a 100 °C durante 1 h. La disolución se enfrió y el matraz se equipó con un cabezal de destilación de recorrido corto y la DMF se eliminó mediante destilación a alto vacío. El residuo sólido se disolvió en EtOAc y se lavó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. Se filtró a través de celite y el producto filtrado se lavó con agua (3x) y a continuación con salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (4,48 g, 100 %).

Parte C. Preparación de 6-bromonaftalen-2-ilcarbamato de bencilo.

Una mezcla del producto de la **Parte B** (1,79 g, 8,06 mmoles) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (18 ml) en acetona (40 ml) a 0 °C se trató gota a gota con cloroformiato de bencilo. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se dejó que se templara gradualmente a temperatura ambiente a lo largo de 18 h. La mezcla se diluyó con EtOAc y agua y las capas se separaron. La capa orgánica se extrajo con agua y se lavó con salmuera. Se secó

sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (1,5 g, 52 %).

Parte D. Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-ilo carbamato de bencilo.

5 Un tubo de Schlenk resellable que contenía una disolución del producto de la **Parte C** (1,42 g, 3,99 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,11 g, 4,39 mmoles), y acetato de potasio (1,17 g, 11,96 mmoles) en DMF (28 ml) se
 10 desgasificó por medio de tres ciclos de congelación-descongelación. La disolución se trató con complejo en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (98 mg, 0,12 mmoles), seguido de
 15 desgasificación mediante dos ciclos de congelación-descongelación adicionales. El tubo de Schlenk se selló a continuación y la mezcla se templó a 80 °C durante 18 h. Se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se
 20 trató con Darco G-60 y a continuación se filtró a través de celite. El producto filtrado se extrajo con agua (4x) y una disolución saturada de cloruro de sodio. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un
 25 aceite de color pardo claro. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (910 mg, 57 %).

Parte E. Preparación de 2-*terc*-butil-4-nitrofenol.

A una disolución agitada vigorosamente de 2-*terc*-butilfenol (10 g, 66,6 mmoles) en heptano (67 ml) se le añadió con
 20 un goteo rápido una disolución de ácido nítrico al 70 % (4,25 ml, 66,6 mmoles) diluido con agua (4,25 ml). La mezcla de color rojo oscuro/pardo resultante se agitó vigorosamente durante 2 h. El sólido suspendido se recogió mediante
 25 filtración, se lavó con hexano (300 ml), agua (200 ml) y una vez más con hexano (200 ml) para producir un polvo de color cacao que se secó hasta una masa constante (4,65 g, 35,6 %).

Parte F. Preparación de 2-bromo-6-*terc*-butil-4-nitrofenol.

25 Una disolución del producto de la **Parte E** (1,0 g, 5,12 mmoles) en ácido acético glacial (10,25 ml) se trató en porciones con hidrobromuro perbromuro de piridina (1,80 g, 5,63 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante
 30 2 h. Se añadió hidrobromuro perbromuro de piridinio adicional (3,6 g) en dos porciones y después de otras 3 h de agitación, se completó la reacción. La mezcla se vertió en agua con hielo, y la mezcla se trató con una pequeña
 35 cantidad de sulfito de sodio. El sólido resultante se filtró y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color pardo (1,40 g, 100 %).

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

35 Una disolución del producto de la **Parte F** (1,40 g, 5,11 mmoles) en t-butilmetileter-metanol 10:1 (25,55 ml) se trató con trimetilsilildiazometano 2,0 M en éter (5,1 ml, 10,21 mmoles), seguido de agitación a temperatura ambiente durante
 40 18 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color amarillo, que se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título en forma
 45 de un aceite de color amarillo (1,36 g, 92 %).

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

45 Una disolución del producto de la **Parte G** (960 mg, 3,33 mmoles) en metanol (17 ml) se trató con platino sobre carbono sulfurado al 5 % (100 mg), seguido de hidrogenación a presión de balón durante 3 h, y a continuación se filtró
 50 a través de celite y se concentró a vacío para proporcionar la 3-bromo-5-*terc*-butil-4-metoxianilina en forma de un aceite de color amarillo (860 mg, 3,33 mmoles, 100 %). Una disolución de esta sustancia en THF (17 ml) se trató con
 55 dicarbonato de di-*terc*-butilo (800 mg, 3,66 mmoles) templando a continuación a reflujo durante 2 h. Concentración a vacío proporcionó un sólido de color beige, que se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice
 60 eluyendo con EtOAc/hexanos. El sólido se trituroó con hexanos, se recogió mediante filtración, y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco (890 mg, 75 %).

Parte I. Preparación de 6-(3-*terc*-butil-5-(*terc*-butilcarbamoil)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilcarbamato de bencilo.

55 Se combinaron tolueno (928 µl) y EtOH (928 µl) se combinaron con el producto de la **Parte H** (133 mg, 0,37 mmoles), el producto de la **Parte D** (299 mg, 0,74 mmoles) y carbonato de sodio 1 M (371 µl, 0,37 mmoles) y se desgaseificó
 60 durante 20 min con nitrógeno. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (8,6 mg, 7,4 µmoles) y la desgasificación continuó durante 5-10 min. Se calentó a 85-90 °C durante 18 h, se enfrió y se concentró a vacío. La purificación por
 65 medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título (102 mg, 49 %).

Parte J. Preparación de 6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-ilcarbamato de bencilo.

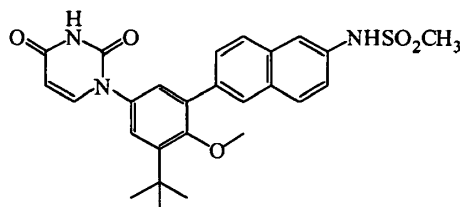
65 Una disolución del producto de la **Parte I** (100 mg, 0,18 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (0,5 ml, 6,5 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró a vacío. Se disolvió en acetato de etilo, se lavó con NaHCO₃ al 10 %, salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió en tolueno (1,0 ml)

y se añadió Et₃N (25 µl, 0,18 mmoles) y ácido acrílico (13µl, 0,19 mmoles) y la mezcla se sometió a reflujo durante 16 h. Se concentró a vacío. Se disolvió en ácido acético (1,0 ml, 17,5 mmoles) y se añadió urea (11,9 mg, 0,20 mmoles) y se sometió a reflujo durante 72 h. Se enfrió y se vertió en agua con hielo, se extrajo tres veces con CHCl₃, los extractos se combinaron, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título (57,5 mg, 58 %).

Parte K. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte J** (56 mg, 0,10 mmoles) y EtOAc (1,0 ml) se combinaron y se añadió paladio sobre carbono al 10 % (10 mg). Se agitó en un balón de gas H₂ durante 16 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. Se disolvió en CH₂Cl₂ (1,0 ml), se añadieron Et₃N (16 µl, 0,115 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (8,7 µl, 0,112 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se concentró a vacío y la purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título (10 mg, 20 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*6) δ 1,34 - 1,48 (m, 9 H) 2,71 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H) 3,08 (s, 3H) 3,21 (s, 3 H) 3,82 (t, *J* = 6,62 Hz, 2H) 7,26 (s, 2H) 7,41 (dd, *J* = 8,82, 1,84 Hz, 1H) 7,59 - 7,76 (m, 2H) 7,89 - 8,04 (m, 3H) 10,03 (s, 1H) 10,34 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 496 (M+H)⁺; (ESI -) *m/z* 494 (M - H)⁻.

Ejemplo 2A. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,3**).



Parte A. Preparación de N-(6-bromonaftalen-2-il)metanosulfonamida.

Una disolución del producto del **Ejemplo 1, Parte B** (4,48 g, 20,17 mmoles) en piridina (100 ml) se trató gota a gota con cloruro de metanosulfonilo (1,97 ml, 2,89 g, 25,2 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con tolueno y se concentró a vacío dos veces. El residuo se extrajo con EtOAc y se lavó con agua, ácido cítrico 1 M y salmuera. Se trató con Darco G-60, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El sólido se trituró con éter-hexano, se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa pálido (3,32 g, 55 %).

Parte B. Preparación de N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto de la **Parte A** (1,00 g, 3,33 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,27 g, 5,00 mmoles), acetato de potasio (0,98 g, 9,99 mmoles) y Combiphos Pd6 (84 mg, 0,17 mmoles) en tolueno (22 ml) se calentó a reflujo durante 3 h. Se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. La mezcla se trató con Darco G-60 y se filtró a través de celite. El producto filtrado se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El aceite se disolvió en éter y se precipitó por medio de la adición de hexanos. El producto se recogió mediante filtración y se lavó con hexanos. El producto filtrado se evaporó y purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos. Se obtuvo el compuesto del título a partir de la cristalización y la cromatografía en forma de un sólido de color blanco (927 mg, 80 %).

Parte C. Preparación de 3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenilcarbamato de *tert*-butilo.

Se combinaron el producto del **Ejemplo 1, Parte H** (87 mg, 0,243 mmoles), el producto de la **Parte B** (169 mg, 0,486 mmoles), tolueno (1,0 ml), etanol (1,0 ml) y carbonato de sodio (0,243 ml, 0,243 mmoles) en un tubo sellado y se desgasificaron con gas N₂ durante 20 min. Se añadió tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,61 mg, 4,86 µmoles) y la desgasificación continuó durante otros 5-10 min. Se calentó a 90-95 °C durante 16 h. Se enfrió y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título (92,2 mg, 76 %).

Parte D. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

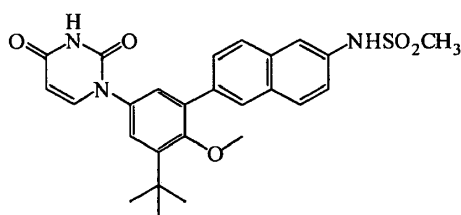
Una disolución del producto de la **Parte C** (90 mg, 0,180 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,0 ml, 12,98 mmoles) a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentró a vacío, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NaHCO₃ al 10 %, y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió en DMF (1,4

ml) y se enfrió a $-25\text{ }^{\circ}\text{C}$ y se añadió isocianato de (E)-3-metoxi-acriloilo (0,633 ml, 0,361 mmoles) gota a gota mientras se mantenía la temperatura por debajo de $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. Se vertió en éter, se lavó con agua, y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se añadió una mezcla de H_2SO_4 (0,1 ml, 1,876 mmoles), agua (1,0 ml) y EtOH (1,0 ml) y se agitó a $100\text{ }^{\circ}\text{C}$ 16 h. Se enfrió y se concentró a vacío.

5 Se vertió en agua, se extrajo con EtOAc, los extractos se combinaron y se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/ CHCl_3 produjo el compuesto del título (53 mg, 59 %). RMN ^1H (300 MHz DMSO-*d*6) δ 1,42 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 5,65 (d, $J = 7,72\text{ Hz}$, 1H) 7,34 (dd, $J = 15,81, 2,57\text{ Hz}$, 2 H) 7,42 (dd, $J = 8,82, 1,84\text{ Hz}$, 1H) 7,65 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, $J = 8,09\text{ Hz}$, 1H) 7,96 (t, $J = 8,27\text{ Hz}$, 2 H) 8,02 (s, 1H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1H); MS (ESI+) m/z 494 (M+H) $^+$; (ESI-) m/z 492 (M-H) $^-$.

10

Ejemplo 2B. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,3**).



15

Parte A. Preparación de 2-*terc*-butil-6-yodo-4-nitrofenol.

Al producto del **Ejemplo 1, Parte E** (4,5 g, 23,05 mmoles) disuelto en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) se le añadió monoclóruo de yodo (1,155 ml, 23,05 mmoles) gota a gota a lo largo de un período de 10 min. La mezcla se agitó durante 2 h y se diluyó en 1 l de agua y se dejó estar durante la noche. La sustancia sólida se recogió mediante filtración y se lavó 3 x 50 ml con agua y se secó a vacío durante la noche para producir un sólido de color tostado (7,14 g, 96 %).

20

25 **Parte B.** Preparación de 1-*terc*-butil-3-yodo-2-metoxi-5-nitrobenzono.

A una disolución refrigerada en un baño de hielo del producto de la **Parte A** (5,5 g, 17,13 mmoles) en MTBE (15 ml) en una vasija a presión de 50 ml se le añadieron trimetilsilildiazometano 2,0 M (12,85 ml, 25,7 mmoles) seguido de adición gota a gota de metanol (1,0 ml) dando como resultado un burbujeo calmado. La vasija se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se enfrió y se relajó la presión. La disolución se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1,0 M, una disolución saturada de carbonato de potasio, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un aceite de color rojo que se utilizó sin purificación (5,4 g, 84 %).

30

35 **Parte C.** Preparación de 3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxianilina.

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

40

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

45 A una disolución del producto de la **Parte C** (3,05 g, 10 mmoles) en DMF (50 ml) a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ en N_2 se le añadió con un goteo rápido una disolución 0,4 M en benceno de isocianato de (E)-3-metoxiacriloilo (50,0 ml, 20,00 mmoles, preparado mediante el método de Santana et al., J. Heterocyclic. Chem. 36:293 (1999)). La disolución se agitó durante 15 min a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se templó a temperatura ambiente durante 45 min y se diluyó con EtOAc. La sustancia orgánica se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un sólido de color pardo. El residuo se trituró en Et₂O/hexano para producir un polvo fino que se recogió mediante filtración y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color tostado (2,46 g, 57 %).

50

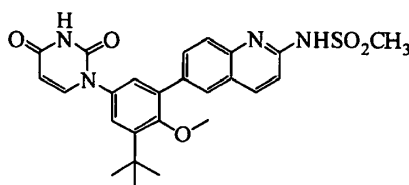
Parte E. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

55 A una suspensión del producto de la **Parte D** (2,46 g, 5,69 mmoles) en etanol (50 ml) se le añadió una disolución de 5,5 ml de H_2SO_4 en 50 ml de agua y la mezcla se calentó a $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 2,5 h para producir una disolución clara. Se enfrió y se diluyó con 50 ml de agua mientras se agitaba para producir un sólido de color blanquecino que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título (2,06 g, 90 %).

Parte F. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En un tubo de microondas, el producto de la **Parte E** (104 mg, 0,26 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (108 mg, 0,31 mmoles), y una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (312 μ l, 0,31 mmoles) en etanol-tolueno 1:1 (1,7 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 15 min. Se añadió complejo en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (9 mg, 0,011 mmoles), y la desgasificación continuó durante otros 5 min. El tubo se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 1 h. Se diluyó con diclorometano y se lavó con una disolución de ácido cítrico 1 M y salmuera. La capa orgánica se agitó a continuación con gel de sílice (3-mercaptopropilo) a lo largo de 1 h. Se filtró a través de celite y se concentró a vacío. Se trituró con éter, metanol, y a continuación de nuevo con éter para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco (32 mg, 25 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,41 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 10,04 (s, 1H) 8,03 (s, 1H) 7,96 (t, J = 8,09 Hz, 2 H) 7,80 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,63 - 7,79 (m, 2 H) 7,35 - 7,45 (m, 1H) 7,37 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,32 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 5,65 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1H) 3,25 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 1,43 (s, 9 H). EM (+ESI) m/z (abundancia rel.): 494 (100, M+H), 511 (90, M+NH $_4$), 987 (20, 2M+H), 1009 (8, 2M+Na).

Ejemplo 3. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,5**).



Parte A. Preparación de (E)-N-(4-bromofenil)-3-metoxiacrilamida.

Se combinaron 4-bromoanilina (285 mg, 1,659 mmoles), CH_2Cl_2 (2,0 ml) y piridina (0,25 ml, 3,09 mmoles) y se añadió lentamente cloruro de (E)-3-metoxiacrililoilo (200 mg, 1,659 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El sólido de color amarillo resultante se separó mediante filtración y se lavó con agua. El sólido se secó a vacío para producir el compuesto del título (406 mg, 96 %).

Parte B. Preparación de 6-Bromoquinolin-2(1H)-ona.

El producto de la **Parte A** (395 mg, 1,542 mmoles) se añadió en porciones a H_2SO_4 (4,5 ml). Se agitó durante 3 h a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo picado. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó a vacío para producir el compuesto del título (203 mg, 59 %).

Parte C. Preparación de 6-bromo-2-cloroquinolina.

A oxiclorigenato de fósforo (2,5 ml, 26,8 mmoles) se le añadió, en porciones, el producto de la **Parte B** (200 mg, 0,893 mmoles). Se sometió a reflujo a lo largo de 1 h, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió sobre hielo picado. Se extrajo con CHCl_3 , los extractos se combinaron, se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título (173 mg, 80 %).

Parte D. Preparación de 6-bromo-2-aminoquinolina.

El producto de la **Parte C** (173 mg, 0,713 mmoles), acetamida (843 mg, 14,27 mmoles) y carbonato de potasio (493 mg, 3,57 mmoles) se combinaron y se calentaron a 200 °C durante 2 h. Se enfrió a temperatura ambiente, después de lo cual se solidificó. Se disolvió en una mezcla de CHCl_3 y agua. La capa acuosa se extrajo dos veces más con CHCl_3 , los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$ produjo el compuesto del título (92 mg, 58 %).

Parte E. Preparación de N-(6-bromoquinolin-2-il)-N-(metilsulfonil)metanosulfonamida.

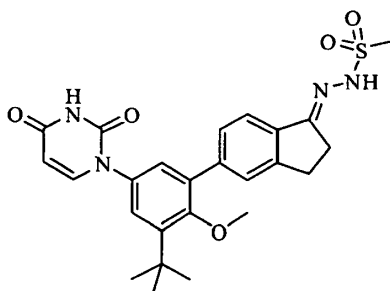
Se combinaron el producto de la **Parte D** (90 mg, 0,403 mmoles) y CH_2Cl_2 (2,0 ml) y se añadieron trietilamina (0,062 ml, 0,444 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml, 0,444 mmoles). Se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadieron trietilamina (0,062 ml, 0,444 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,035 ml, 0,444 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se diluyó con EtOAc, se lavó con ácido cítrico al 10 %, NaHCO_3 al 10 % y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. Se disolvió en EtOAc y se vertió en hexano en exceso. El sólido se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (94 mg, 61 %).

Parte F. Preparación de N-(metilsulfonyl)-N-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-2-il)metanosulfonamida.

Se combinaron el producto de la **Parte E** (94 mg, 0,248 mmoles), bis(pinacolato)diboro (94 mg, 0,372 mmoles), acetato de potasio (73,0 mg, 0,744 mmoles), Combi-Phos® PD6 (6,22 mg, 0,012 mmoles) y tolueno (1,5 ml) y se sometieron a reflujo durante 18 h. Se enfrió a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc y agua, se filtró a través de Celite, se separaron las fases, la fase orgánica se lavó con salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título (67 mg, 63 %).

Parte G. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)quinolin-2-il)metanosulfonamida.

Se combinaron en un tubo de microondas el producto del **Ejemplo 2B, Parte E** (27 mg, 0,067 mmoles), el producto de la **Parte F** (37,4 mg, 0,088 mmoles), etanol (1,0 ml), tolueno (1,0 ml) y carbonato de sodio 1 M (0,067 ml, 0,067 mmoles) y la disolución se desgasificó utilizando gas N₂ durante 20 min. Se añadió tetrakis-(trifenilfosfina)paladio(0) (1,559 mg, 1,349 μ moles) y la disolución se desgasificó durante 5 min. adicionales. El tubo se selló y se calentó en el microondas a 100 °C durante 45 min. La disolución enfriada se diluyó con EtOAc:agua 1:1 y se filtró a través de Celite. La capa acuosa se extrajo dos veces más con EtOAc, los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera. Se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con MeOH/CHCl₃ produjo el compuesto del título (13,7 mg, 41 %). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 1,45 (s, 9 H) 3,18 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,83 (dd, *J* = 7,91, 2,02 Hz, 1H) 6,99 (d, *J* = 8,82 Hz, 1H) 7,21 (d, *J* = 2,57 Hz, 1H) 7,36 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H) 7,52 (d, *J* = 8,46 Hz, 1H) 7,82 - 7,91 (m, 2 H) 7,98 (d, *J* = 9,19 Hz, 1H) 8,29 (s, 1H); MS (ESI+) *m/z* 495 (M+H)⁺; (ESI-) *m/z* 493 (M-H)⁻.

Ejemplo 4. Preparación de (E)-N'-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfohidrazida (compuesto **IB-L0-2,4).****Parte A.** Preparación de 5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona.

Una mezcla de 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2,50 g, 11,85 mmoles), bis(pinacolato) diboro (3,61 g, 14,21 mmoles), acetato de potasio (3,49 g, 35,5 mmoles) y Combiphos Pd6 (178 mg, 0,36 mmoles) en tolueno (60 ml) se calentó a reflujo durante 8 h. Se enfrió, se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua (2 x) y se lavó con salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se agitó a lo largo de 1 h con gel de sílice (3-mercaptopropilo). Se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo un sólido de color amarillo. Se trituró con hexanos fríos, se filtró y se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color casi blanco (1,99 g, 65 %). Se obtuvo una segunda cosecha de cristales (140 mg) a partir de las aguas madre, llevando el rendimiento al 70 %.

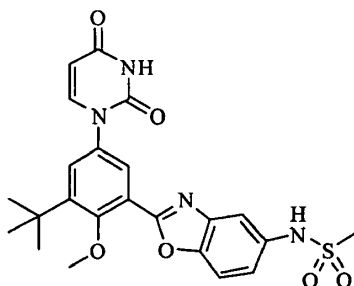
Parte B. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenilo)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un tubo de microondas, una suspensión del producto del **Ejemplo 2B, Parte E** (130 mg, 0,33 mmoles), el producto de la **Parte A** (101 mg, 0,39 mmoles), y una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (390 μ l, 0,39 mmoles) en etanol-tolueno 1:1 (1,20 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se trató con complejo en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno paladio (II) (13 mg, 0,016 mmoles) y la desgasificación continuó durante otros 5 min y se calentó a 100 °C en el microondas a lo largo de 1 h. Se enfrió, se diluyó con EtOAc y se extrajo con una disolución de ácido cítrico 1 M y salmuera. La capa orgánica se agitó a continuación con gel de sílice (3-mercaptopropilo) durante 1 h. Se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (80 mg, 61 %).

Parte C. Preparación de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosul fonohidrazida.

5 Una suspensión del producto de la **Parte B** (77 mg, 0,19 mmoles) y metanosulfonilhidrazida (22 mg, 0,20 mmoles) en THF:MeOH 3:1 (1,9 ml) se templó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se purificó por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexanos para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 66 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 9,94 (s, 1H) 7,76 (dd, J = 13,97, 8,09 Hz, 2 H) 7,52 - 7,59 (m, 1 H) 7,51 (d, J = 8,46 Hz, 1H) 7,11 - 7,40 (m, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 2,96 - 3,19 (m, 5 H), 2,85 (m, 2 H), 1,40 (s, 9 H). EM (+ESI) m/z (abundancia rel.): 497 (100, M+H), 1015 (5, 2M+Na).

Ejemplo 5. Preparación de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,6**).



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

20 Se disolvió 3,5-di-*terc*-butil-2-hidroxibenzoato de metilo (28,66 g, 108,4 mmoles) con agitación en 430 ml ácido acético glacial y la mezcla resultante se trató gota a gota con ácido nítrico humeante (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 estar durante 30 min. Después de eso, se añadieron 1,0 L de agua y se dejó que se derritiera la mezcla de agua con hielo. La mezcla se filtró a continuación, se lavó con agua y se secó para proporcionar el compuesto del título (24,57 g, 89 %).

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

30 Se añadieron juntos 3-*terc*-butil-2-hidroxi-5-nitrobenzoato de metilo (11,41 g, 45,0 mmoles), carbonato de potasio (9,34 g, 67,6 mmoles), acetona (200 ml), y disulfato de metilo (6,46 g, 67,6 mmoles). La mezcla resultante se calentó después a reflujo a lo largo de 16 h. La mezcla se filtró a continuación y el sólido se lavó con acetato de etilo. El líquido orgánico resultante se concentró después a vacío hasta un aceite y se volvió a disolver en acetato de etilo (600 ml). La disolución orgánica se lavó a continuación con agua, se secó, se filtró y se concentró a vacío hasta un aceite que se sometió a continuación a purificación a través de cromatografía en columna (gradiente de EtOAc/Hexanos de 5 % a 40 %) para producir el compuesto del título en forma de un aceite (10,42 g, 87 %).

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

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

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

50 El producto obtenido como se ha descrito en la **Parte C** (2,0 g, 8,43 mmoles) se disolvió en 30 ml de N,N-dimetilacetamida y se enfrió a -25 °C. Se añadió gota a gota una disolución 0,5 molar de isocianato de E-3-metoxiacrililoilo en benceno (21,9 ml, 10,96 mmoles) y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, y a continuación se vertió en agua. El producto se extrajo en diclorometano, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó a vacío para producir un rendimiento de 100 %.

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

El producto de la **Parte D** (3,1 g, 8,51 mmoles) se disolvió en etanol (60 ml). Se añadió ácido sulfúrico (6 ml) a agua (60 ml) a continuación esta disolución se añadió en una porción al etanol. La mezcla heterogénea se calentó a 100 °C durante 3 h. El etanol se eliminó a vacío, y a continuación la disolución acuosa se extrajo con diclorometano y se evaporó hasta sequedad. Este residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea, eluyendo con metanol/diclorometano al 1 % para producir 1,23 g (44 %).

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

El producto de la **Parte E** (1,23 g, 3,7 mmoles) se recogió en etanol (5 ml) y una disolución Molar de hidróxido de sodio (10 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La disolución se diluyó con HCl 1 M y el sólido resultante se filtró y se secó para producir 0,945 g (80 %).

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

El producto de la **Parte F** (0,945 g, 2,97 mmoles) se recogió en cloruro de tionilo de (4,5 ml) y la mezcla se calentó a 80 °C durante 40 min. Después de la evaporación hasta sequedad, el cloruro de ácido se disolvió en THF seco (8 ml) y se enfrió a -78 °C. Se añadió gota a gota una disolución 1 Molar de hidruro de litio y tri-*tert*-butoxialuminio en THF (3,0 ml, 3,0 mmoles). Al cabo de 45 min la reacción fría se sofocó con HCl 1 M (5 ml), se extrajo en acetato de etilo, y se purificó mediante una columna instantánea, eluyendo con diclorometano seguido de metanol/diclorometano al 1 % para producir 0,635 g (71 %).

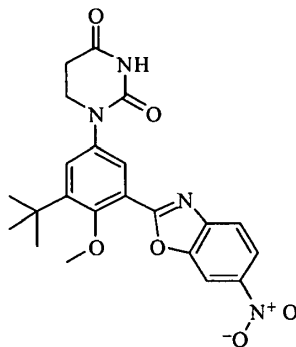
Parte H. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

El producto de la **Parte G** (400 mg, 1,323 mmoles), 2-amino-4-nitrofenol (204 mg, 1,323 mmoles), Carbón (Darco KB, 191 mg, 15,88 mmoles) y tolueno (50 ml) se añadieron a un matraz y la mezcla se calentó a 120 °C, y se agitó abierta al aire durante 48 h. Se filtró a través de Celite y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH produjo el compuesto del título (300 mg, 52 %).

Parte I. Preparación de N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte H** (300 mg, 0,687 mmoles), hierro (192 mg, 3,44 mmoles), y cloruro de amonio (55 mg, 1,031 mmoles) se añadió a una mezcla de THF (15 ml), EtOH (15 ml) y agua (4,5 ml). La disolución resultante se calentó a 90 °C durante 45 min, y se enfrió. Se filtró a través de Celite, se lavó con etanol, y se concentró a vacío. El sólido se disolvió en acetato de etilo, y se lavó con agua. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó la anilina. El sólido (75 mg, 0,185 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (5 ml), y se añadieron piridina (0,045 ml, 0,554 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,025 ml, 0,323 mmoles) y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. CH₂Cl₂ seguido de lavado con HCl 1 N. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido (9,8 mg, 3 %, dos etapas). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,46 (s, 1H), 9,85 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 9,9,8,8 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,8,1,8 Hz, 1H), 5,68 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). MS: m/z 485 (M+H)⁺.

Ejemplo 6. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenilo) dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto IA-L0-2,6).



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

El producto del **Ejemplo 5, Parte C** (16,44 g, 69,3 mmoles) se disolvió en tolueno (200 ml). Esta mezcla se calentó a reflujo y se añadió ácido acrílico a lo largo del tiempo (se añadió 1 ml de ácido acrílico cada 3 h, 5,23 ml en total, 76,2 mmoles). La mezcla se sometió después a reflujo durante 24 h. La mezcla se enfrió después y se concentró a vacío hasta sequedad para producir un aceite como compuesto del título bruto que se utilizó directamente en la siguiente

reacción.

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

- 5 Se añadieron juntos el producto de la **Parte A** (21,43 g, 69,3 mmoles), urea (10,4 g, 173 mmoles) y ácido acético (glacial, 200 ml). La mezcla se calentó después a 120 °C durante 18,5 h seguido de concentración a vacío hasta sequedad hasta un aceite. A este aceite se le añadieron metanol (135 ml), y acetato de etilo (350 ml). La mezcla resultante se dejó estar durante 24-48 h con lo que se formó un precipitado. El sólido resultante se separó mediante filtración y se lavó con una pequeña cantidad de metanol (10 ml) y a continuación se secó al aire para producir el compuesto del título en forma de un sólido (15,26 g, 66 %).

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

- 15 Se añadieron juntos el producto de la **Parte B** (4,52 g, 13,52 mmoles), metanol (70 ml), y tetrahidrofurano (70 ml). La mezcla se agitó a continuación vigorosamente hasta que se produjo una disolución homogénea. Una vez homogénea, se añadió una disolución de hidróxido de sodio acuoso (1,0 M, 68 ml). La mezcla se agitó a continuación a lo largo de 12 h, la mezcla se concentró después a vacío para eliminar 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. La mezcla se concentró después a vacío. A esta sustancia se le añadió ácido clorhídrico (12 M, 100 ml) y la sustancia resultante se calentó a 100 °C durante 1,5 h. La reacción se enfrió después 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 %).

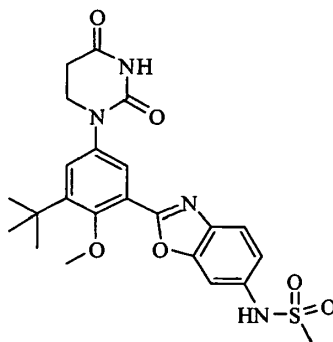
Parte D. Preparación de 3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibenzaldehído.

- 25 El producto obtenido en la **Parte C** (4,07 g, 12,71 mmoles) y cloruro de tionilo de (40,82 ml, 559 mmoles) se combinaron y la mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, seguido de concentración a vacío para proporcionar un producto sólido de color amarillo claro. El sólido se disolvió en tetrahidrofurano (125 ml), la disolución se enfrió a -78 °C y se añadió lentamente $\text{LiAl}(\text{O}t\text{Bu})_3$ (1 M, 145 ml) a lo largo de 10 min mientras se mantenía la temperatura a -78 °C. La mezcla se agitó a 78 °C durante 2 h. La reacción se sofocó con ácido clorhídrico (ac., 1 M, 25 ml) a -78 °C. La mezcla se templó 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 disolución semisaturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó, se filtró y se concentró a vacío para producir un sólido en forma del compuesto del título (3,73 g, 96 %).

35 **Parte E.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

- Una mezcla del producto de la **Parte D** (75 mg, 0,246 mmoles), 2-amino-5-nitrofenol (38 mg, 0,0246 mmoles) y Carbón Darco KB (exceso) se sometió a reflujo en tolueno (10 ml) durante 24 h bajo exposición a una atmósfera de oxígeno. Se enfrió, se filtró y se purificó por medio de cromatografía HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 40-100 % de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1 %) para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (96 mg, 64 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 9 H) 2,74 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,66 (s, 3 H) 3,82 - 3,88 (m, 2 H) 7,56 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,91 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,09 (d, J = 8,82 Hz, 1H) 8,37 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H) 8,84 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 10,44 (s, 1H). EM ESI+ (439) (M+H)+.

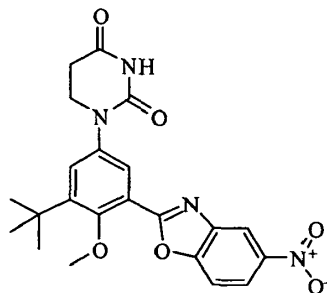
45 **Ejemplo 7.** Preparación de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-6-il)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,5**).



- 50 El producto del **Ejemplo 6** (96 mg, 0,219 mmoles) se hizo reaccionar con hierro (0,614 g, 1,10 mmoles), y cloruro de amonio (0,176 g, 0,329 mmoles) en presencia de una mezcla de tetrahidrofurano (5 ml), etanol (5 ml) y agua (3 ml). La suspensión se calentó a 90 °C durante 45 min, se enfrió a temperatura ambiente. Se filtró a través de un lecho de celite (10 g), se lavó con etanol (20 ml), y el producto filtrado se concentró a vacío hasta un sólido. El sólido resultante se disolvió en acetato de etilo y se lavó con agua. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío hasta un sólido

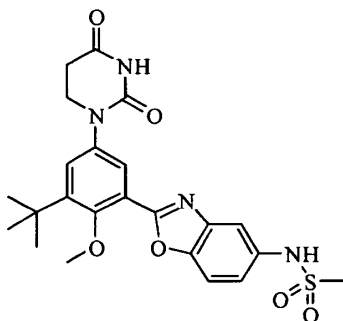
de color amarillo, proporcionando la anilina correspondiente. El sólido se disolvió en diclorometano (10 ml), se añadieron piridina (0,670 ml, 0,657 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (0,221 ml, 0,329 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente 16 h. Se añadió CH_2Cl_2 seguido de lavado con una disolución ac. 1 N de HCl. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 98:2 produjo el compuesto del título en forma de un sólido (25 mg, 21 %, dos etapas). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 9 H) 2,73 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,06 (s, 3 H) 3,61 (s, 3H) 3,83 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,28 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,48 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,65 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 4,04 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H). EM ESI+ (487) (M+H)+.

- 10 **Ejemplo 8.** **Preparación de**
1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(5-nitrobenzo[d]oxazol-2-il)fenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IA-L0-2,7**).



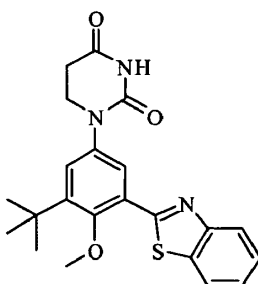
- 15 El producto del **Ejemplo 6, Parte D** (150 mg, 0,493 mmoles) se hizo reaccionar con 2-amino-4-nitrofenol (76 mg, 0,493 mmoles) de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 6, Parte E** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (70 mg, 32 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,42 (s, 9 H) 2,74 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,65 (s, 3 H) 3,85 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,55 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 8,12 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 8,40 (dd, J = 9,01, 2,39 Hz, 1 H) 8,76 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 10,43 (s, 1 H). EM ESI+ (439) (M+H)+.

- 20 **Ejemplo 9.** **Preparación de**
N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]oxazol-5-il)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,8**).



- 25 El producto del **Ejemplo 8** (65 mg, 0,148 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 7** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (42 mg, 44 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6): δ 1,41 (s, 9 H) 2,73 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 3,01 (s, 3 H) 3,60 (s, 3 H) 3,83 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 7,31 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,67 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 9,82 (s, 1 H) 10,41 (s, 1 H). EM ESI+ (487) (M+H)+.

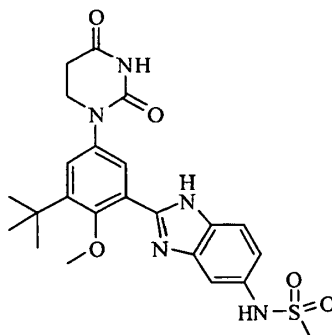
- 30 **Ejemplo 10. Preparación de** 1-(3-(benzo[d]tiazol-2-il)-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)dihidropirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IA-L0-2,3**).



- 35 El producto del **Ejemplo 6, Parte D** (75 mg, 0,246 mmoles) se hizo reaccionar con 2-aminobenzenotiol (0,026 ml,

0,246 mmoles) de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 6, Parte E** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (25 mg, 25 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,44 (s, 9 H) 2,73 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 3,62 (s, 3 H) 3,84 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,46 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,60 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,13 (dd, J = 17,28, 7,72 Hz, 2 H) 10,40 (s, 1 H). EM ESI+ (410) (M+H)+.

5 **Ejemplo 11. Preparación de** N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,1**).



10 **Parte A.** Preparación de N-(3,4-dinitrofenil)metanosulfonamida.

Una mezcla de 3,4-dinitroanilina (5,27 g, 28,8 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (3,36 ml, 43,1 mmoles) y piridina (5,82 ml, 71,9 mmoles) en CH_2Cl_2 (100 ml) se agitó durante 24 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de semisólido bruto que se utilizó sin purificación adicional.

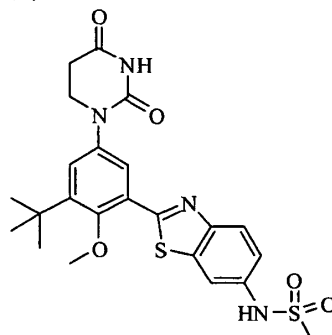
15 **Parte B.** Preparación de N-(3,4-diaminofenil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte A** (7,51 g, 28,8 mmoles) se hizo reaccionar con hierro (16 g, 288 mmoles) y NH_4Cl (3,84 g, 71,9 mmoles) en CH_3OH a reflujo (100 ml) y agua (20 ml) durante 2 h. Se filtró a través de celite y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con $MeOH/CH_2Cl_2$ proporcionó el compuesto del título en forma de un semisólido de color oscuro (0,5 g, 8 %).

25 **Parte C.** Preparación de N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto del **Ejemplo 6, Parte D** (200 mg, 0,657 mmoles) se hizo reaccionar con el producto de la **Parte B** (132 mg, 0,657 mmoles) de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 6, Parte E** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (112 mg, 34 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,43 (s, 9 H) 2,72 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 2,93 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,82 (t, J = 6,43 Hz, 2 H) 7,07 - 7,14 (m, 1 H) 7,38 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,48 - 7,64 (m, 2 H) 7,72 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 9,57 (s, 1 H) 10,38 (s, 1 H) 12,55 (s, 1 H). EM ESI+ (486) (M+H)+.

30 **Ejemplo 12. Preparación de** N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-6-il)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,2**).



35 **Parte A.** Preparación de N-(3-cloro-4-nitrofenil)metanosulfonamida.

Una mezcla de 3-cloro-4-nitroanilina (4,85 g, 28,1 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (3,29 ml, 42,2 mmoles) y piridina (6,82 ml, 84 mmoles) en THF (100 ml) se agitó durante 24 h. Se vertió en HCl 1 M (500 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (7,03 g, 100 %).

40

Parte B. Preparación de N-(3-(4-metoxibenciltio)-4-nitrofenil)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto de la **Parte A** (7,0 g, 27,9 mmoles), (4-metoxifenil)metanotiol (3,89 ml, 27,9 mmoles) y K_2CO_3 (11,58 g, 84 mmoles) en DMF se calentó a 100 °C durante 12 h. Se enfrió y se vertió en HCl 1 M (800 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (6,98 g, 68 %).

Parte C. Preparación de N-(4-amino-3-(4-metoxibenciltio)fenil)metanosulfonamida.

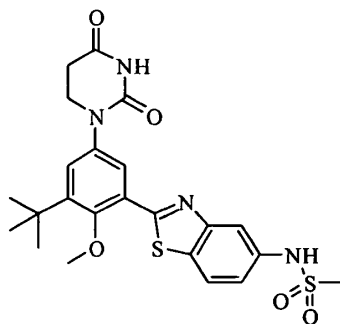
El producto de la **Parte B** (6,98 g, 19,0 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 11, Parte B** para proporcionar el compuesto del título en forma de un semisólido de color amarillo (4,44 g, 69 %).

Parte D. Preparación de N,N'-(3,3'-disulfanodiilbis(4-amino-3,1-fenilen))dimetano-sulfonamida.

El producto de la **Parte C** (708 mg, 2,09 mmoles) se hizo reaccionar con acetato mercúrico (II) (667 mg, 2,09 mmoles), anisol (0,457 ml, 4,18 mmoles) y TFA (10 ml) a 0 °C durante 45 min. Se concentró a vacío y se disolvió en MeOH. Se hizo burbujear gas sulfuro de hidrógeno en la disolución a lo largo de 1 h seguido de filtración y concentración a vacío. La purificación por medio de cromatografía de gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillento (340 mg, 75 %).

Parte E. Preparación de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-6-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte D** (100 mg, 0,23 mmoles) se hizo reaccionar con el producto del **Ejemplo 6, Parte D** (140 mg, 0,46 mmoles), trifenilfosfina (60,4 mg, 0,23 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,0054 ml, 0,046 mmoles) en tolueno a reflujo durante 3 h. Se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía HPLC de fase inversa eluyendo en un gradiente de 40-100 % de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (99 mg, 43 %). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 1,43 (s, 9 H) 2,73 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 3,07 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,83 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,39 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,45 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 8,05 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 10,03 (s, 1 H) 10,39 (s, 1 H). EM ESI+ (503) (M+H)+.

Ejemplo 13. Preparación de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-5-il)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,4**).**Parte A.** Preparación de N-(4-cloro-3-nitrofenil)metanosulfonamida.

Una mezcla de 4-cloro-3-nitroanilina (5,0 g, 29 mmoles), cloruro de metanosulfonilo (2,37 ml, 30,4 mmoles) y piridina (5,9 ml, 72,4 mmoles) en THF (100 ml) se agitó durante 24 h. Se vertió en HCl 1 M (500 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido (6,7 g, 92 %).

Parte B. Preparación de N-(4-(4-metoxibenciltio)-3-nitrofenil)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto de la **Parte A** (3,0 g, 12 mmoles), (4-metoxifenil)metanotiol (1,67 ml, 12 mmoles) y K_2CO_3 (4,96 g, 36 mmoles) en DMF se calentó a 100 °C durante 12 h. Se enfrió y se vertió en HCl 1 M (800 ml). El precipitado resultante se filtró y se secó al aire para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (1,95 g, 44,2 %).

Parte C. Preparación de N-(3-amino-4-(4-metoxibenciltio)fenil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte B** (1,43 g, 3,88 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 11, Parte B** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (1,31 g, 100 %).

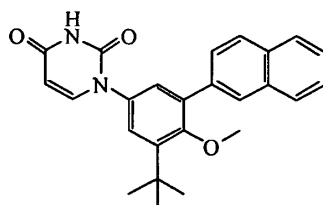
Parte D. Preparación de N,N'-(4,4'-disulfanodiilbis(3-amino-4,1-fenilen))dimetano-sulfonamida.

El producto de la **Parte C** (75 mg, 0,222 mmoles) se hizo reaccionar con acetato mercúrico (II) (70,6 mg, 0,222 mmoles), anisol (0,048 ml, 0,443 mmoles) y TFA (10 ml) a 0 °C durante 45 min. Se concentró a vacío y se disolvió en MeOH. Se hizo burbujear gas sulfuro de hidrógeno en la disolución a lo largo de 1 h seguido de filtración y concentración a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc/Hexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido amarillento (34 mg, 71 %).

Parte E. Preparación de N-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-5-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte D** (50 mg, 0,115 mmoles) se hizo reaccionar con el producto del **Ejemplo 6, Parte D** (70 mg, 0,230 mmoles), trifetilfosfina (30,2 mg, 0,115 mmoles) y ácido 4-metilbencenosulfónico (0,00267 ml, 0,023 mmoles) en tolueno a reflujo durante 3 h. Se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía HPLC de fase inversa eluyendo con un gradiente de 40-100 % de acetonitrilo en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (40 mg, 33 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 1,43 (s, 9 H) 2,73 (t, J = 6,80 Hz, 2 H) 3,05 (s, 3 H) 3,63 (s, 3 H) 3,84 (t, J = 6,62 Hz, 2 H) 7,35 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 8,10 (d, J = 8,46 Hz, 1 H) 9,98 (s, 1 H) 10,40 (s, 1 H). EM ESI+ (503) (M+H)+.

Ejemplo 14. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IB-L0-2,1**).



Parte A. Preparación de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenilcarbamoato de *terc*-butilo.

En un tubo de Schlenk resellable, una disolución del producto del **Ejemplo 1, Parte H** (200 mg, 0,56 mmoles), ácido naftaleno-2-borónico (144 mg, 0,84 mmoles), y una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (558 μ l, 0,56 mmoles) en tolueno (2,8 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató con complejo en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio (II) (14 mg, 0,017 mmoles) y la desgasificación continuó durante otros 5 min. El tubo de Schlenk se selló y se templó a 95 °C durante 18 h. Se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y agua. Se trató con Darco G-60 y se filtró a través de celite. El producto filtrado se extrajo con agua (2 x) y con salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 10-75 % produjo el compuesto del título en forma de un aceite (210 mg, 93 %).

Parte B. Preparación de 3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)anilina.

El producto de la **Parte A** (210 mg, 0,52 mmoles) se disolvió en HCl 4 N en dioxano (4,0 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La concentración a vacío proporcionó un sólido, que se suspendió en acetato de etilo y se agitó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título, en forma de un aceite de color pardo (111 mg, 70 %).

Parte C. Preparación de (E)-N-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenil)carbamoil)-3-metoxiacrilamida.

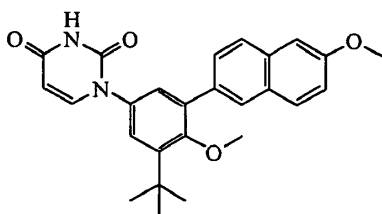
Una disolución del producto de la **Parte B** (111 mg, 0,36 mmoles) en DMF seca (2,9 ml) a -20 °C se trató con una disolución de isocianato de (E)-3-metoxiacrililoilo (0,66 ml, de 0,55 M en benceno, 0,36 mmoles) templando a continuación gradualmente a temperatura ambiente. Después de la agitación durante 30 min, la mezcla se enfrió de nuevo a -20 °C y se añadió más disolución de isocianato de (E)-3-metoxiacrililoilo (1,0 ml, 0,55 mmoles). Después de templar de nuevo a temperatura ambiente durante 30 min, se completó la reacción. Se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-100 % en hexano produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (144 mg, 92 %).

Parte D. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(naftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

Una suspensión del producto de la **Parte C** (144 mg, 0,33 mmoles) en etanol-agua-THF 2:2:1 (15 ml) se trató con una disolución de ácido sulfúrico 1 N (3,0 ml) templando a continuación a 100 °C durante 24 h. Se enfrió y se diluyó con EtOAc y se extrajo con agua y salmuera. Se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-100 % en hexano produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (62 mg, 47 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,42 (s, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,90 - 8,04 (m, 3 H), 7,81 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 7,72 (d, J = 8,46 Hz, 1 H), 7,56 (dd, J = 6,25, 3,31 Hz, 2 H), 7,39 (d,

J = 2,57 Hz, 1 H), 7,33 (d, J = 2,57 Hz, 1 H), 5,65 (d, J = 7,72 Hz, 1 H), 3,24 (s, 3 H), 1,43 (s, 9 H). EM +ESI m/z (abundancia rel.): 401 (100, M+H), 418 (30, M+NH₄).

5 **Ejemplo 15. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona** (compuesto **IB-L0-2,2**).



A-998288.0

10 **Parte A.** Preparación de 3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenilcarbarnato de *tert*-butilo. El producto del **Ejemplo 1, Parte H** (158 mg, 0,44 mmoles) se hizo reaccionar con ácido 6-metoxi-naftalen-2-ilborónico (107 mg, 0,52 mmoles) de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 14, Parte A** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (92 mg, 47 %).

15 **Parte B.** Preparación de 3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)anilina.

El producto de la **Parte A** (92 mg, 0,21 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 14, Parte B** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color rosa (71 mg, 99 %).

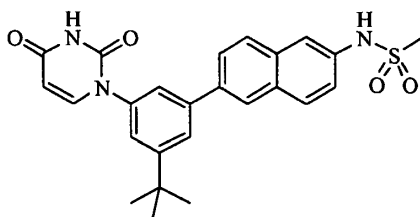
20 **Parte C.** Preparación de (E)-N-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenilcarbarnoil)-3-metoxiacrilamida.

El producto de la **Parte B** (71 mg, 0,21 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 14, Parte C** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color beige (58 mg, 59 %).

25 **Parte D.** Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(6-metoxinaftalen-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

Una disolución del producto de la **Parte C** (58 mg, 0,13 mmoles) en etanol-THF-agua 2:1:1 (4,0 ml) se trató con una disolución ácido sulfúrico 1,0 M (3,0 ml) templando a continuación a 95 °C durante 24 h. Se enfrió y se diluyó con EtOAc. Se extrajo con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc al 10-100 % en hexanos produjo el producto en forma de un sólido de color rosa pálido (28 mg, 52 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,41 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,64, 4,60 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,82 Hz, 1H), 7,34 - 7,47 (m, 2H), 7,21 - 7,32 (m, 1H), 7,20 (dd, J = 9,01, 2,39 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 7,72 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 1,42 (s, 9H). EM +ESI m/z (abundancia rel.): 431 (100, M+H), 448 (45, M+NH₄).

35 **Ejemplo 16. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida** (compuesto **IB-L0-2,8**).



40 **Parte A.** Preparación de 2-bromo-4-*tert*-butil-6-nitroanilina.

Una suspensión de 4-*tert*-butil-2-nitroanilina (1,033 g, 5,32 mmoles) en ácido acético glacial (7,8 ml) se templó con una pistola térmica hasta que se hubieron disuelto todos los sólidos. La disolución se enfrió después y se trató en porciones con hidrobromuro perbromuro de piridinio (1,96 g, 6,12 mmoles). Después de la adición, la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se añadió a agua (50 ml) y se trató con una pequeña cantidad de sulfito de sodio. Después de agitar durante 30 min, el precipitado se recogió mediante filtración. El sólido obtenido se lavó con agua y se disolvió en EtOAc. Se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo-naranja (1,36 g, 94 %).

50

Parte B. Preparación de 1-bromo-3-*terc*-butil-5-nitrobenceno.

Una disolución de nitrito de *terc*-butilo (300 μ l de 90 %, 261 mg, 2,27 mmoles) en DMF seca (4 ml) se templó a 50 °C y se trató con una disolución del producto de la **Parte A** (414 mg, 1,52 mmoles) en DMF (3,5 ml). Después de agitar durante unos pocos minutos, la disolución comenzó a burbujear vigorosamente. Después de templar a 50 °C durante 1 h, (300 μ l) se añadió nitrito de *terc*-butilo adicional templando a continuación a 50 °C durante 1 h. Al cabo de 18 h a temperatura ambiente, se añadió nitrito de *terc*-butilo (1,2 ml) y la mezcla se templó a 50 °C durante 2 h. Se enfrió y se diluyó con EtOAc. Se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-40 % en hexanos produjo el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (159 mg, 41 %).

Parte C. Preparación de 3-bromo-5-*terc*-butilnilina.

Una disolución del producto de la **Parte B** (770 mg, 2,98 mmoles) en metanol-agua-THF 3:3:1 (14,9 ml) se trató con cloruro de amonio (239 mg, 4,47 mmoles) y polvo de hierro (833 mg, 14,92 mmoles) templando a continuación a reflujo durante 8 h. Se diluyó con EtOAc y agua y se filtró a través de celite. El producto filtrado se extrajo con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo.

Parte D. Preparación de (E)-N-(3-bromo-5-*terc*-butilfenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

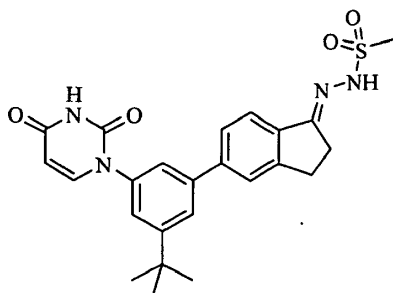
Una disolución del producto de la **Parte C** (681 mg, 2,99 mmoles) en DMF seca (23 ml) a -30 °C se trató gota a gota con una disolución 0,4 M de isocianato de (E)-3-metoxiacrililo en benceno (14,9 ml, 5,96 mmoles). La disolución se agitó a -30 °C durante 30 min templando a continuación gradualmente a temperatura ambiente, y a continuación se agitó a lo largo de 18 h. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color amarillo, que se trituró con éter-hexanos y se recogió mediante filtración. Se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un polvo de color pardo claro. (951 mg, 90 %).

Parte E. Preparación de 1-(3-bromo-5-*terc*-butilfenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

Una suspensión del producto de la **Parte D** (951 mg, 2,68 mmoles) en etanol (25 ml) se trató con una disolución de ácido sulfúrico concentrado (2,60 ml, 4,78 g, 18,22 mmoles) en agua (13,4 ml) templando a continuación a 100 °C durante 1 h. Se enfrió y se concentró para eliminar el etanol. Se enfrió a 0 °C y el precipitado se recogió mediante filtración y se lavó con agua. Se secó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color naranja (619 mg, 72 %).

Parte F. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En un tubo de microondas, una suspensión del producto de la **Parte E** (104 mg, 0,32 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A**, **Parte B** (134 mg, 0,39 mmoles), y una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (386 μ l, 0,39 mmoles) en etanol-tolueno 1:1 (2,1 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 10 min. La disolución se trató con dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno-paladio (II) (20 mg, 0,031 mmoles) y la desgasificación continuó durante otros 5 min. La mezcla se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. Se diluyó con EtOAc y se lavó con agua y salmuera. Se secó sobre Na₂SO₄ y se trató con gel de sílice (3-mercaptopropilo) durante 30 min. Se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un sólido de color ámbar, que se trituró con éter-hexanos. El sólido se recogió mediante filtración y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título (81 mg, 54 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,46 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H), 8,25 (s, 1 H) 7,98 (dd, J = 11,58, 9,01 Hz, 1 H) 7,86 - 7,93 (m, 1 H) 7,78 - 7,85 (m, 2 H) 7,72 (s, 1 H) 7,67 (s, 1 H) 7,31 - 7,51 (m, 2 H) 5,70 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1 H) 3,08 (s, 3 H) 1,39 (s, 9 H).

Ejemplo 17. Preparación de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfonohidrazida (compuesto **IB-L0-2,7**).

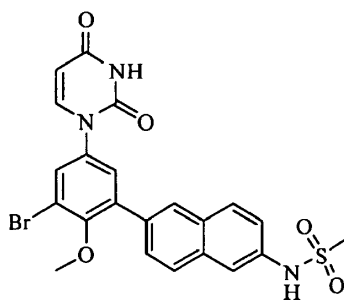
Parte A. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un tubo de microondas, una suspensión del producto del **Ejemplo 16, Parte E**, el producto del **Ejemplo 4, Parte A** (144 mg, 0,56 mmoles), una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (557 μ l, 0,56 mmoles) en etanol-tolueno 1:1 (3,0 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 15 min. Se añadió complejo de cloruro de 1,1'-bis(di-*t*-butilfosfino)ferroceno-paladio (II) (15 mg, 0,023 mmoles) y la desgasificación continuó durante 5 min adicionales. El tubo se selló y la mezcla se calentó a 100 °C en el microondas durante 30 min. Se diluyó con EtOAc y agua. Se lavó con una disolución 1 M de ácido cítrico, agua, y salmuera. La capa orgánica se agitó con gel de sílice (3-mercaptopropilo) a lo largo de 1 h. Se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. La purificación por medio de cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con EtOAc en hexanos al 10-100 % produjo el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (86 mg, 50 %).

Parte B. Preparación de (E)-N'-(5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfonohidrazida.

El producto de la **Parte A** (80 mg, 0,21 mmoles) se hizo reaccionar de acuerdo con los procedimientos del **Ejemplo 4, Parte C** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (73 mg, 73 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,44 (s, 1 H) 9,92 (s, 1 H) 7,64 - 7,98 (m, 5 H) 7,57 (s, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 5,68 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 3,00 - 3,20 (m, 5 H) 2,85 (d, J = 12,50 Hz, 2 H) 1,36 (s, 9 H). EM +ESI m/z (abundancia rel.): 467 (100, M+H).

Ejemplo 18. Preparación de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,69**).

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

Un matraz de fondo redondo de 1 L se cargó con 2-bromofenol (Aldrich, 8,65 g, 50 mmoles) y metanol (100 ml) para producir una disolución incolora. Se añadió hidróxido de sodio (2,40 g, 60,0 mmoles) y se agitó hasta que se hubieron disueltas las lentejas de hidróxido. La disolución se enfrió en un baño de agua con hielo y se añadió yoduro de sodio (5,6 g, 37,4 mmoles) seguido de adición gota a gota de hipoclorito de sodio (175 ml, 27,5 mmoles) para producir una disolución de color pardo/rojo transparente y la precipitación gradual de un sólido espeso, de color blanco. La adición de yoduro de sodio y lejía se repitió 3 veces para producir una mezcla de color naranja que se agitó durante 2 h, se trató con una disolución de tiosulfato de sodio en agua (20 g en 100 ml), se agitó a lo largo de 15 min y se trató gota a gota con HCl concentrado a un pH constante 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 hasta una 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 mmoles), yodometano (2,70 ml, 43,3 mmoles), e hidróxido de sodio (2,101 ml, 39,8 mmoles) en acetona (96 ml) para producir una disolución de color tostado. La mezcla se agitó durante 24 h y se concentró. El residuo se disolvió en acetato de etilo, se lavó con agua y cloruro de sodio saturado, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanco. El sólido se recristalizó en hexano caliente para producir un sólido de color blanco que se recogió mediante filtración (12,3 g, 81 %).

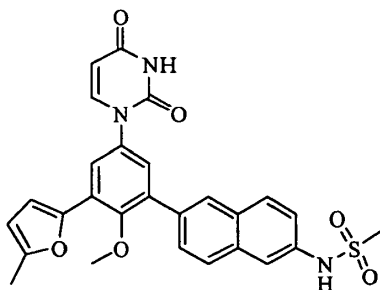
Parte C. Preparación de 1-(3-bromo-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con el producto de la **Parte B** (8,09 g, 18,44 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (2,273 g, 20,28 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,823 g, 3,69 mmoles), yoduro de cobre (I) (0,351 g, 1,844 mmoles) y fosfato de potasio (8,22 g, 38,7 mmoles) en DMSO (70 ml). La mezcla se selló, se purgó con nitrógeno a lo largo de 15 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con HCl 1 M, agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (Núm. de catálogo Aldrich 538086), se filtró a través de celite y se evaporó para producir un sólido de color blanquecino (3,92 g, 50 %).

Parte D. Preparación de N-(6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

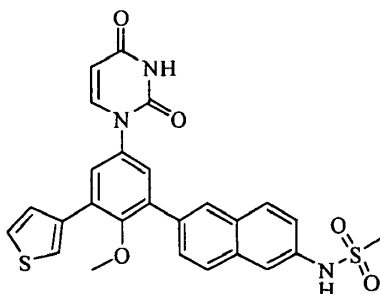
5 A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió el producto de la **Parte C** (212 mg, 0,50 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (174 mg, 0,50 mmoles), fosfato de potasio (223 mg, 1,05 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 4,38 mg, 0,015 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (4,58 mg, 5,00 μ moles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y agua (1,0 ml). El tubo se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y a continuación se agitó durante 24 h. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo (Núm. de catálogo Aldrich 538086), se filtró a través de celite y se evaporó. El residuo se trituró con metanol/ CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (256 mg, 51 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,43 (s, 3 H) 5,68 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,60 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,72 (m, 2 H) 7,82 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,96 (m, 2 H) 8,09 (s, 1 H) 10,07 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 513,9, 515,9 (M-H) $^+$.

15 **Ejemplo 19. Preparación de** N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(5-metilfuran-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulformamida (compuesto **IB-L0-2,58**).



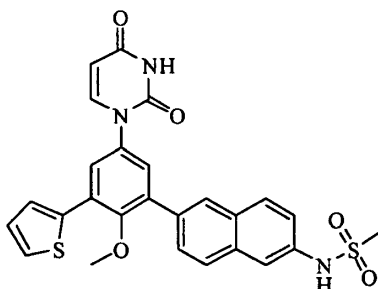
20 A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió el producto de **Ejemplo 18** (52 mg, 0,101 mmoles), 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (0,025 ml, 0,121 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno- paladio (3,28 mg, 5,04 μ moles) y fosfato de potasio (42,8 mg, 0,201 mmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). El tubo se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y a continuación se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla refrigerada se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase inversa para producir el producto deseado en forma de un sólido de color blanco (23 mg, 44 %, p.f. 174-178 °C.) RMN H^1 (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 2,38 (s, 3 H) 3,09 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 7,72, 2,21 Hz, 1H) 6,30 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 7,00 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 7,43 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 2,57 Hz, 2 H) 7,78 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,85 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,97 (t, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1H) 11,46 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). EM (ESI+) m/z 518 (M+H) $^+$.

35 **Ejemplo 20. Preparación de** N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,53**).



40 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido tiofen-3-ilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (12 mg, 23 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO-D_6) δ ppm 3,07 (s, 3 H) 3,22 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,41 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1 H) 7,50 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,59 (dd, J = 5,13, 1,08 Hz, 1H) 7,69 (m, 3 H) 7,76 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,89 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,05 (s, 1H) 11,47 (s, 1H). EM (ESI+) m/z 520 (M+H) $^+$.

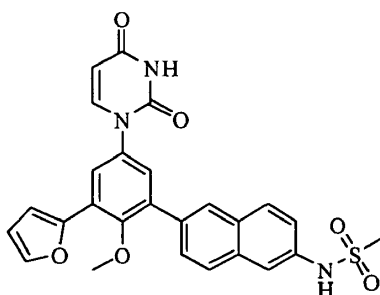
Ejemplo 21. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,61**).



- 5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido tiofen-2-ilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (8 mg, 15 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,70 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,19 (dd, J = 5,33, 3,86 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,69 (dd, J = 5,15, 1,20 Hz, 1 H) 7,80 (m, 3 H) 7,88 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,92 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,98 (m, 2 H) 8,12 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,48 (s, 1H). EM (ESI+) m/z 520 (M+H) $^+$.

Ejemplo 22. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,59**). **de**

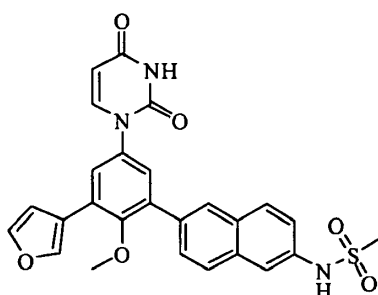
15



- 20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido furan-2-ilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (16 mg, 32 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,11 (d, J = 3,31 Hz, 1H) 7,43 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,49 (d, J = 2,94 Hz, 1H) 7,80 (m, 5 H) 7,96 (m, 2 H) 8,13 (s, 1H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 502,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 23. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3(furan-3-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,64**). **de**

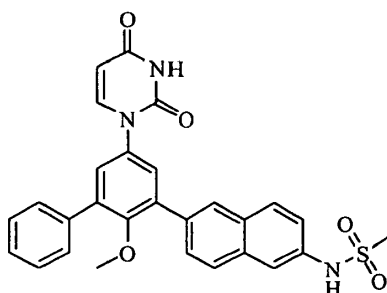
25



- 30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido furan-3-ilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (6 mg, 12 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,30 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 7,71, 1,83 Hz, 1 H) 7,10 (dd, J = 1,74, 0,78 Hz, 1H) 7,42 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,46 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,76 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 1,84 Hz, 1H) 7,81 (t, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,96 (t, J = 8,82 Hz, 2 H) 8,10 (s, 1H) 8,28 (s, 1H) 10,05 (s, 1H) 11,48 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 502,1 (M-H) $^+$.

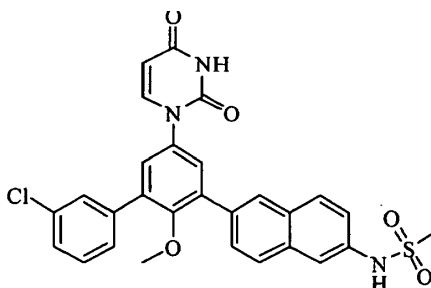
35

Ejemplo **24.** **Preparación** **de**
 N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-bifenil-3-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,71**).



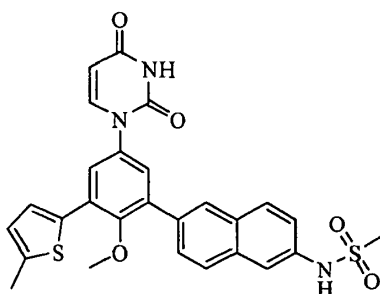
5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido fenilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano. El producto bruto se purificó mediante cromatografía de gel de sílice eluyendo con metanol/CH₂Cl₂ al 3 % para producir un sólido de color blanco (10 mg, 8 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 7,81, 1,47 Hz, 1H) 7,36 (m, 5 H) 7,56 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,64 (m, 2 H) 7,74 (d, J = 2,21 Hz, 1H) 7,78 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,94 (m, 3 H) 8,11 (s, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H). EM (ESI-) *m/z* 512 (M-H)⁺.

Ejemplo **25.** **Preparación** **de**
 N-(6-(3'-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxibifenil-3-il)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,74**).



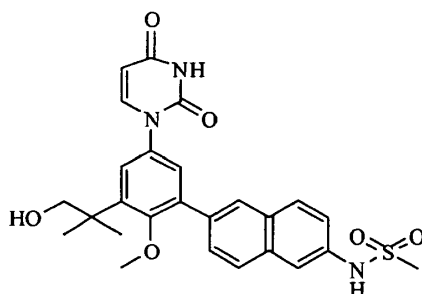
20 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo el ácido 3-clorofenilborónico por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metilfuran-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (38 mg, 68 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,13 (s, 3 H) 5,70 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,52 (m, 3 H) 7,62 (m, 2 H) 7,72 (m, 2 H) 7,79 (dd, J = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,12 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,47 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). EM (ESI-) *m/z* 546 (M-H)⁺.

Ejemplo **26.** **Preparación** **de**
 N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxi-3-(5-metiltiofen-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,73**).



30 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo 19** sustituyendo 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metiltiofen-2-il)-1,3,2-dioxaborolano por 4,4,5,5-tetrametil-2-(5-metil-furan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano para producir un sólido de color blanco (22 mg, 41 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,49 (s, 3H) 3,09 (s, 3 H) 3,29 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 8,09, 2,21 Hz, 1H) 6,87 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,43 (m, 2 H) 7,54 (d, J = 3,68 Hz, 1H) 7,76 (m, 2 H) 7,85 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 5,15 Hz, 1H) 7,98 (t, J = 9,01 Hz, 2 H) 8,11 (s, 1 H) 10,06 (s, 1 H) 11,47 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). EM (ESI+) *m/z* 534 (M+H)⁺.

Ejemplo **27.** **Preparación** **de**
 N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,54**).



5

Parte A. Preparación de ácido 2-(2-hidroxi-3,5-diyodofenil)acético.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió ácido 2-(2-hidroxifenil)acético (Aldrich, 3,04 g, 20 mmoles) en acetonitrilo (50 ml) para producir una disolución incolora. Se añadió en porciones N-yodosuccinimida (9,00 g, 40,0 mmoles) a lo largo de 15 min para producir una disolución transparente de color rojo/pardo que se agitó durante 16 h. La mezcla se concentró y el sólido resultante se trituró en 75 ml de agua y se filtró para recoger un sólido de color naranja que se secó a vacío. El sólido bruto se recrystalizó en tolueno para producir un polvo de color naranja (6,0 g, 74 %).

15 **Parte B.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)acetato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto de la **Parte A** (6 g, 14,85 mmoles), carbonato de potasio (6,16 g, 44,6 mmoles), y disulfato de metilo (4,12 g, 32,7 mmoles) en acetona (49,5 ml) para producir una suspensión de color pardo. Se calentó a reflujo a lo largo de 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 (Na₂SO₄) y se concentró hasta un aceite de color pardo que se sometió a cromatografía sobre un cartucho de sílice de 40 g eluyendo con hexano/EtOAc 3:1 para producir un aceite de color amarillo (6,0 g, 94 %).

25 **Parte C.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml en Nitrógeno se le añadió el producto de la **Parte B** (1,728 g, 4 mmoles) en THF anhidro (20 ml) y HMPA (2 ml) para producir una disolución incolora. Se añadió yoduro de metilo (1,251 ml, 20,00 mmoles) y la disolución se enfrió a -40 °C. Se añadió gota a gota t-butoxido de potasio (12,00 ml, 12,00 mmoles) y la mezcla se agitó de -40 a -20 °C durante 30 min y se sofocó 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 (Na₂SO₄) y se concentraron. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con hexano/EtOAc 9:1 para producir el producto bis-metilado en forma de un aceite de color amarillo (1,63 g, 89 %).

35 **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 mmoles) en MeOH (40 ml) y THF (40 ml) se trató con hidróxido de sodio 4,0 M (28 ml, 112 mmoles) y se calentó a 80 °C durante 48 h. El disolvente orgánico se evaporó y la disolución acuosa restante se aciduló con HCl 1 M produciendo un sólido que se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir el ácido carboxílico deseado (2,46 g, 96 %).

40 **Parte E.** Preparación de 2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropan-1-ol.

Una disolución del producto de la **Parte D** (1,00 g, 2,242 mmoles) en THF (40 ml) se trató gota a gota con complejo de borano-THF 1,0 M (20 ml, 20 mmoles) y a continuación se calentó a 50 °C durante 24 h. La mezcla se trató con metanol (20 ml), se sometió a reflujo durante 30 min y se concentró. El residuo resultante se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (4:1) para producir el producto deseado (810 mg, 84 %).

50 **Parte F.** Preparación de *terc*-butil(2-(3,5-diyodo-2-metoxifenil)-2-metilpropoxi)-dimetilsilano.

Una disolución del producto de la **Parte E** (432 mg, 1,000 mmoles) en DMF (5 ml) se trató con *terc*-butildimetilclorosilano (301 mg, 2,000 mmoles), e imidazol (204 mg, 3,00 mmoles) 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 de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc (9:1) para producir el producto deseado (522 mg, 96 %).

55

Parte G. Preparación de 1-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió el producto de la **Parte F** (520 mg, 0,952 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (117 mg, 1,047 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (42,5 mg, 0,190 mmoles), yoduro de cobre(I) (18,13 mg, 0,095 mmoles) y fosfato de potasio (424 mg, 1,999 mmoles) en DMSO (5 ml). La vasija se selló, se purgó con nitrógeno y a continuación 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 de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El producto 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 producir el producto en forma de un sólido (285 mg, 65 %).

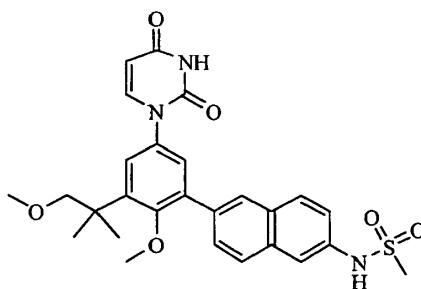
Parte H. Preparación de N-(6-(3-(1-(*tert*-butildimetilsililoxi)-2-metilpropan-2-il)-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió el producto de la **Parte G** (50 mg, 0,094 mmoles), el producto del Ejemplo 2A, **Parte B** (32,7 mg, 0,094 mmoles), fosfato de potasio (42,0 mg, 0,198 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,827 mg, 2,83 µmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,863 mg, 0,943 µmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y a continuación 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 de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto 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 (3:7) para producir un sólido (32 mg, 54 %).

Parte I. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte H** (31 mg, 0,050 mmoles) en THF (2,0 ml) se trató con TBAF 1M (0,3 ml, 0,3 mmoles) en THF y se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera tres veces, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol del 2 % al 8 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido (21 mg, 83 %). Punto de fusión: 256-257 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,35 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,67 (d, J = 4,78 Hz, 2 H) 4,72 (t, J = 4,78 Hz, 1 H) 5,65 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,36 (m, 3 H) 7,74 (m, 3 H) 7,98 (m, 3 H) 10,04 (s, 1H) 11,41 (s, 1 H). EM (ESI+) *m/z* 527 (M+ NH₄)⁺.

Ejemplo 28. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,66**).



Parte A. Preparación de 1,5-diyodo-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)benzeno.

A un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió el producto del **Ejemplo 27, Parte E**. (259 mg, 0,6 mmoles) e hidruro de sodio (28,8 mg, 1,200 mmoles) en THF (5 ml). La mezcla se agitó durante 30 min y se añadió yodometano (0,045 1,0,720 mmoles). La mezcla se agitó durante 16 h y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un aceite (235 mg, 88 %).

Parte B. Preparación de 1-(3-yodo-4-metoxi-5-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

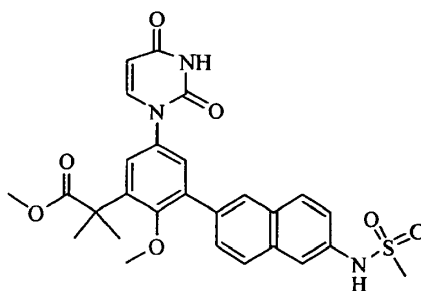
En un matraz de fondo redondo de 25 ml se le añadió el producto de la **Parte A** (230 mg, 0,516 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (63,6 mg, 0,567 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (23,02 mg, 0,103mmol), yoduro de cobre (I) (9,82 mg, 0,052 mmoles) y fosfato de potasio (230 mg, 1,083 mmoles) en DMSO (5 ml). La vasija se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y HCl

1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 2 % a 5 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido (140 mg, 63 %).

5 **Parte C.** Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(1-metoxi-2-metilpropan-2-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

10 En un tubo de microondas de 5 ml se añadió el producto de la **Parte B** (43 mg, 0,100 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (34,7 mg, 0,100 mmoles), fosfato de potasio (44,6 mg, 0,210 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,876 mg, 3,00 μmoles) y tris(dibencilidenacetona)paladio(0) (0,915 mg, 0,999 μmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La vasija se selló, se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con metanol/CH₂Cl₂ 1:1 para producir un sólido (28 mg, 54 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,39 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,23 (s, 3 H) 3,25 (s, 3 H) 3,61 (s, 2 H) 5,65 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,27 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 7,37 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,64, 2,02 Hz, 1H) 7,69 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,73 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,78 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,95 (t, J = 8,27 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H). EM (ESI+) *m/z* 541 (M+ NH₄)⁺.

20 **Ejemplo 29.** Preparación de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metilo (compuesto **IB-L0-2,70**).



25 **Parte A.** Preparación de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin- (2H)-il)-3-yodo-2-metoxifenil)-2-metilpropanoato de metilo.

30 A un matraz de fondo redondo de 100 ml en N₂ se le añadió el producto del **Ejemplo 27, Parte C** (410 mg, 0,891 mmoles), 1H-pirimidino-2,4-diona (120 mg, 1,069 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (397 mg, 1,872 mmoles) en DMSO (5 ml) para producir una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (39,8 mg, 0,178 mmoles) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre (I) (16,97 mg, 0,089 mmoles) y la mezcla se purgó una vez más a lo largo de 10 min, se colocó en N₂ 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 2X con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se trató con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para producir una espuma de color blanco (269 mg, 68 %).

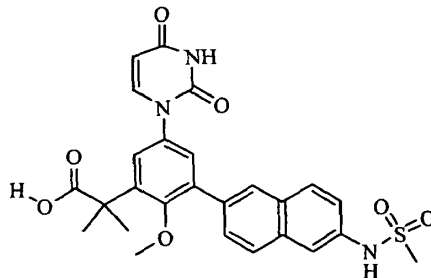
40 **Parte B.** Preparación de 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanoato de metilo.

45 A un tubo de microondas de 20 ml se le añadió el producto de la **Parte A** (0,444 g, 1,0 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (0,365 g, 1,050 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (0,446 g, 2,100 mmoles) en tetrahidrofurano-agua 3:1 (12 ml) y se desgasificó purgando con nitrógeno durante 20 min. La disolución se trató a continuación con PA-Ph (CAS 97739-46-3) (8,77 mg, 0,030 mmoles) y tris(dibencilideno-acetona)paladio(0) (9,16 mg, 10,00 μmoles) seguido de desgasificación durante otros 5 min. El tubo de microondas se selló a continuación y se templó a 50 °C durante 18 h, se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua ajustando el pH a 1 con HCl 1 M. La capa de EtOAc se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se agitó a lo largo de 1 h con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice ISCO de 12 g eluyendo con MeOH al 1-3 % en CH₂Cl₂ para producir cristales de color tostado claro (480 mg, 98 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,52 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,14 (s, 3 H) 3,64 (s, 3 H) 5,67 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 7,37 - 7,48 (m, 3 H) 7,65 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,83 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 8,64, 5,70 Hz, 2 H) 8,01 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (s, 1

H). EM (ESI-) m/z 536 (M-H)⁺.

Ejemplo 30. Preparación de ácido 2-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenil)-2-metilpropanoico (compuesto **IB-L0-2,77**).

5



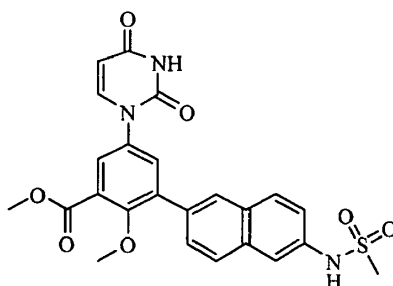
Una mezcla del producto del **Ejemplo 29** (108 mg, 0,2 mmoles) y hidróxido de sodio (1 ml, 4,00 mmoles) en metanol, THF, agua (3:3:1, 10 ml) se calentó a 80 °C durante 18 h, se enfrió y se aciduló cuidadosamente a pH 1 con HCl concentrado dando como resultado la formación de un precipitado de color blanco. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó. La sustancia bruta se trituró en 1 ml de EtOAc/MeOH 1:1, se sometió a sonicación durante 5 min y el sólido se recogió mediante filtración en forma de un sólido de color blanco brillante (58 mg, rendimiento 54 %), pf >300 °C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,50 (s, 6 H) 3,08 (s, 3 H) 3,18 (s, 3 H) 5,66 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 3 H) 7,67 (dd, J = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,73 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,82 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,96 (dd, J = 9,01, 4,60 Hz, 2 H) 8,02 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,43 (s, 1 H) 12,15 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 522 (M-H)⁺.

10

15

Ejemplo 31. Preparación de 5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)benzoato de metilo (compuesto **IB-L0-2,72**).

20



Parte A. Preparación de 3,5-diyodo-2-metoxibenzoato de metilo.

Una mezcla de ácido 2-hidroxi-3,5-diyodobenzoico (3,9 g, 10,0 mmoles), carbonato de potasio (4,15 g, 30,0 mmoles) y disulfato de metilo (2,77 g, 22,0 mmoles) en acetona (33 ml) se calentó a reflujo a lo largo de 16 h, se enfrió y se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc y se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un sólido de color blanquecino (4,2 g, rendimiento cuantitativo).

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

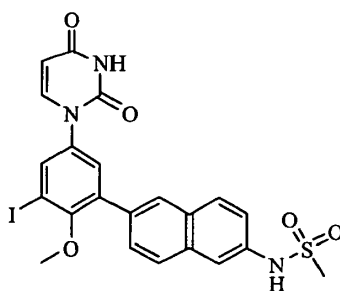
A un matraz de fondo redondo de 100 ml en N₂ se añadió el producto de la **Parte A** (2,09 g, 5,0 mmoles), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,67 g, 6,0 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (2,2 g, 10,5 mmoles) en DMSO (20 ml) para producir una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (220 mg, 1,0 mmoles) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (95 mg, 0,5 mmoles) y la mezcla se purgó una vez más a lo largo de 10 min, se colocó en N₂ 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 2X con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄) se trató con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice ISCO de 40 g eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para producir una espuma de color blanco (1,0 g, 50 %).

Parte C. Preparación de 5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)benzoato de metilo.

Una mezcla del producto de la **Parte B** (101 mg, 0,25 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (91 mg, 0,263 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (111 mg, 0,525 mmoles) en tetrahidrofurano-agua 3:1 (125 ml) se desgasificó

purgando con nitrógeno durante 20 min. La disolución se trató a continuación con PA-Ph (CAS 97739-46-3) (2,192 mg, 7,50 μ moles) y tris(dibencilidena)paladio(0) (2,289 mg, 2,500 μ moles) seguido de desgasificación durante otros 5 min. El tubo de microondas se selló a continuación, se templó a 50 °C durante 18 h, se enfrió y se repartió entre EtOAc y agua ajustando el pH a 1 con HCl 1 M. La capa de EtOAc se lavó con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó Na₂SO₄, se agitó a lo largo de 1 h con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice ISCO de 12 g eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para producir una espuma de color blanquecino (80 mg, 63 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 3,89 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,68 - 7,79 (m, 4 H) 7,84 (d, J = 7,72 Hz, 1H) 7,89 - 8,01 (m, 2H) 8,09 (s, 1H) 10,06 (s, 1 H) 11,49 (s, 1 H). EM (ESI-) *m/z* 494 (M-H)⁺.

Ejemplo 32. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-LO-2,57**).



Parte A. Preparación de 1,3,5-triyodo-2-metoxibenceno.

En una vasija a presión de 250 ml se añadió 2,4,6-triyodofenol (5 g, 10,60 mmoles) en MTBE (60 ml) para producir una disolución de color amarillo. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se le añadió trimetilsilildiazometano 2,0 ml (7,95 ml, 15,90 mmoles) con un goteo rápido seguido de adición gota a gota de metanol (6 ml) dando como resultado un burbujeo calmado. La vasija se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La reacción disolución se repartió entre EtOAc y agua y la capa orgánica se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. El EtOAc se secó (MgSO₄), se filtró y se concentró para producir un sólido de color tostado que se utilizó sin purificación (4,8 g, 94 %).

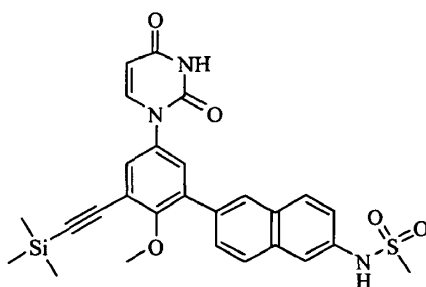
Parte B. Preparación de 1-(3,5-diyodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona

A un matraz de fondo redondo de 100 ml en N₂ se le añadieron el producto de la **Parte A** (3,5 g, 7,2 mmoles), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,97 g, 8,64 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (3,2 g, 15,0 mmoles) en DMSO (50 ml) para producir una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (320 mg, 1,44 mmoles) y la mezcla se purgó con N₂ durante 5 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (137 mg, 0,72 mmoles) y la mezcla se purgó una vez más a lo largo de 10 min, se colocó en N₂ 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 2X con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado, se secaron (Na₂SO₄) se trataron con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo, se filtraron y se concentraron. El sólido resultante se trituró en hexano/EtOAc 2:1 para producir un polvo de color blanquecino (2,2 g, 62 %).

Parte C. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

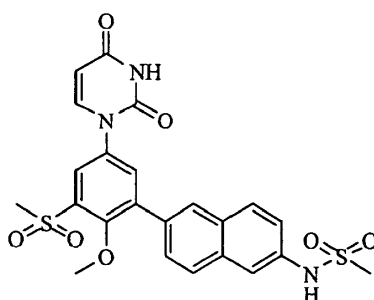
Una mezcla del producto de la **Parte B** 1-(3,5-diyodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (118 mg, 0,25 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (87 mg, 0,25 mmoles), complejo en CH₂Cl₂ de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (10,21 mg, 0,013 mmoles) y carbonato de sodio (0,250 ml, 0,25 mmoles) en tolueno (1,0 ml) y etanol (1,0 ml) se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:3 a 4:1) para producir el compuesto del título (16 mg, 11 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,08 (s, 3 H) 3,35 (s, 3 H) 5,67 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,42 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,59 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,95 (m, 3 H) 8,09 (s, 1 H) 10,06 (s, 1H) 11,47 (s, 1 H). EM (ESI-) *m/z* 562 (M-H)⁺.

Ejemplo 33. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-(2H)-il)-2-metoxi-3-((trimetilsilil)etil)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-LO-2,78**).



5 En tubo de microondas de 5 ml se combinaron etiniltrimetilsilano (0,044 ml, 0,32 mmoles), el producto del **Ejemplo 32** (45,1 mg, 0,08 mmoles), yoduro de cobre(I) (0,762 mg, 4,0p mmoles), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,81 mg, 4,0p mmoles) y trietilamina (0,056 ml, 0,40 mmoles) en acetonitrilo (2 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min, se selló y se calentó en un microondas a 80 °C durante 20 min. La mezcla de reacción se enfrió y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre sílice eluyendo con metanol al 1-4 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido, (18 mg, 42 %) p.f. 175-178 °C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D6) δ ppm 0,25 (s, 9 H) 3,07 (s, 3 H) 3,65 (s, 3 H) 5,66 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1H) 7,58 (m, 2 H) 7,69 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,72 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 7,81 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,93 (m, 2 H) 8,05 (d, J = 1,32 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1H) 11,45 (d, J = 2,21 Hz, 1 H). EM (ESI+) *m/z* 534 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 34. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,68**).**



20 **Parte A.** Preparación de 4-nitrobeneno-2-diazo-1-oxido.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió 2-amino-4-nitrofenol (6,165 g, 40,0 mmoles) en ácido tetrafluorobórico al 48 % (15 ml). Se añadió gota a gota nitrito de sodio (2,76 g, 40,0 mmoles) en agua (6 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. El sólido se recogió mediante filtración, se lavó con ácido tetrafluorobórico y agua. El sólido se suspendió en acetona (50 ml), se filtró y se secó para producir un sólido (3,31 g, 50 %).

Parte B. Preparación de 2-(metiltio)-4-nitrofenol.

30 A un vaso de precipitados de 1 l se le añadió el producto de la **Parte A** (2,70 g, 16,35 mmoles) en agua con hielo (250 g) para producir una suspensión de color pardo. Se añadió cobre (0,520 g, 8,18 mmoles), seguido de adición de tiometóxido de sodio (2,292 g, 32,7 mmoles) en agua (50 ml) lentamente. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se filtró y el producto filtrado se aciduló con HCl 1 M produciendo un sólido que se recogió mediante filtración y se secó (2,53 g, 84 %).

35 **Parte C.** Preparación de 2-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto de la **Parte B** (1,111 g, 6,00 mmoles) en MeOH (20 ml) para producir una suspensión de color pardo. Se añadió Oxone (7,746 g, 12,60 mmoles) en agua (20 ml) lentamente a 0 °C. La mezcla se templó a temperatura ambiente, se agitó a lo largo de 1 h y se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 1 % a 5 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido (0,472 g, 36 %).

45 **Parte D.** Preparación de 2-yodo-6-(metilsulfonyl)-4-nitrofenol.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadió el producto de la **Parte C** (470 mg, 2,164 mmoles) en MeOH (10 ml) y agua (2,5 ml). Se añadió gota a gota monocloruro de yodo (0,30 ml, 2,60 mmoles) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente, se vertió en agua (200 ml) y se agitó a lo largo de 10 min. El sólido resultante se recogió mediante filtración y se secó (636 mg, 86 %).

5

Parte E. Preparación de 1-yodo-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)-5-nitrobenzeno.

A una vasija a presión de 50 ml se le añadieron el producto de la **Parte D** (630 mg, 1,836 mmoles) en MTBE (6 ml) para producir una disolución de color amarillo. La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió trimetilsilildiazometano 2M (1,377 ml, 2,75 mmoles) con un goteo rápido seguido de adición gota a gota de MeOH (0,4 ml) dando como resultado un burbujeo calmado. La vasija se selló y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un sólido de color blanquecino (655 mg, 100 %).

10

15 **Parte F.** Preparación de 3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)anilina.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió el producto de la **Parte E** (0,650 g, 1,820 mmoles), cloruro de amonio (0,146 g, 2,73 mmoles), y hierro (0,508 g, 9,10 mmoles) en THF/MeOH/agua (50 ml, 2/2/1). La mezcla se sometió a reflujo durante 2 h, se enfrió y se filtró. El producto filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un sólido (590 mg, 99 %).

20

Parte G. Preparación de (E)-N-(3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenilcarbamoil)-3-metoxiacrilamida.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto de la **Parte F** (500 mg, 1,528 mmoles) en DMF (15,0 ml). La disolución se enfrió en Nitrógeno a -20 °C y se añadió gota a gota isocianato de (E)-3-metoxiacrililoilo (15,28 ml, 6,11 mmol; preparado como describen Santana, L., et al. en J. Heterocyclic Chem. 1999, 36, 293-295). La mezcla se agitó a esta temperatura a lo largo de 15 min, a continuación se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 45 min. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (3 x 50 ml), salmuera (3 x 50 ml), se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró con acetato de etilo/hexano para producir un sólido (425 mg, 61 %).

25

30

Parte H. Preparación de 1-(3-yodo-4-metoxi-5-(metilsulfonyl)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadió el producto de la **Parte G** (420 mg, 0,925 mmoles) en etanol (10 ml) para producir una suspensión. Se añadió ácido sulfúrico concentrado (1 ml, 18,76 mmoles) 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 a lo largo de 10 min. La sustancia sólida se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para producir un sólido de color blanco (325 mg, 83 %).

35

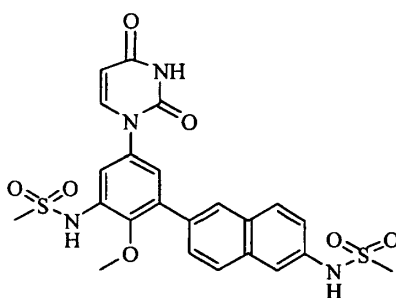
40 **Parte I.** Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(metilsulfonyl)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió el producto de la **Parte H** (63,3 mg, 0,15 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (52,1 mg, 0,150 mmoles), complejo de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfina)ferroceno-paladio(II) (6,12 mg, 7,50 µmoles) y carbonato de sodio 1 M (0,150 ml, 0,150 mmoles) en los disolventes tolueno (1,0 ml) y etanol (1,0 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó en un microondas a 100 °C durante 30 min. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 1 % a 8 % en CH₂Cl₂ para producir un producto bruto. Una trituración final en metanol/acetato de etilo 1:1 proporcionó el sólido puro (26 mg, 34 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,44 (s, 3 H) 3,45 (s, 3 H) 5,71 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,75 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,80 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 1H) 7,91 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,96 (d, J = 2,57 Hz, 1H) 8,00 (m, 2 H) 8,16 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,51 (s, 1H). EM (ESI+) m/z 533 (M+NH₄)⁺.

45

50

55 **Ejemplo 35.** Preparación de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonylamido)naftalen-2-il)fenil)metanosulfonamida (compuesto IB-L0-2,75).



Parte A. Preparación de 2,4-diyodo-6-nitrofenol.

5 A una disolución de 2-nitrofenol (2,78 g, 20 mmoles) en MeOH (120 ml) y agua (30 ml) se le añadió gota a gota una disolución de monoclóruo de yodo (2,105 ml, 42,0 mmoles) en 10 ml de CH₂Cl₂. La mezcla se agitó durante 2 h, se vertió en 600 ml de agua, se agitó y se sometió a sonicación durante 30 min. La mezcla se filtró para recoger un sólido de color amarillo que se lavó 3x con agua (50 ml cada lavado) y se secó hasta una masa constante (7,3 g, 93 %).

10 **Parte B.** Preparación de 1,5-diyodo-2-metoxi-3-nitrobenzeno.

Una vasija a presión de 50 ml se cargó con el producto de la **Parte A** y MTBE (10 ml) para producir una disolución de color amarillo. La disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió trimetilsilildiazometano 2M (2,251 ml, 4,50 mmoles) por medio de un goteo rápido seguido de adición gota a gota de MeOH (0,6 ml) dando como resultado un burbujeo calmado. La vasija se selló y se agitó dejando templar a temperatura ambiente a lo largo de 4 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un sólido de color amarillo (1,22 g, 100 %).

20 **Parte C.** Preparación de 3,5-diyodo-2-metoxianilina.

En un matraz de fondo redondo de 250 se añadió el producto de la **Parte B** (0,98 g, 2,420 mmoles), cloruro de amonio (0,194 g, 3,63 mmoles), y hierro (0,676 g, 12,10 mmoles) en THF/metanol/agua (20 ml/20 ml/10 ml). La mezcla se sometió a reflujo durante 16 h, se enfrió y se filtró. El producto filtrado se evaporó y el residuo se repartió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un aceite (780 mg, 86 %).

Parte D. Preparación de 1-(3-amino-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

30 En un matraz de fondo redondo de 25 ml se añadió el producto de la **Parte C** (650 mg, 1,734 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (214 mg, 1,907 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (77 mg, 0,347 mmoles), yoduro de cobre(I) (33,0 mg, 0,173 mmoles) y fosfato de potasio (773 mg, 3,64 mmoles) en DMSO (5 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno a lo largo de 15 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto 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/D CH₂Cl₂CM 5:95 para producir un sólido (125 mg, 20 %).

Parte E. Preparación de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-yodo-2-metoxifenil)metanosulfonamida.

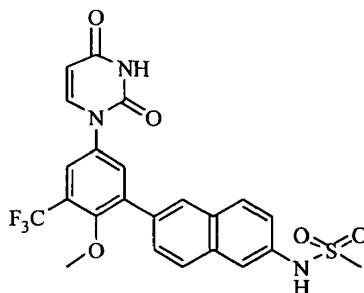
40 Una disolución del producto de la **Parte D** (110 mg, 0,306 mmoles) en piridina (2 ml) se trató con cloruro de metanosulfonilo (0,048 ml, 0,612 mmoles) y se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 2 % a 5 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido (20 mg, 15 %).

45 **Parte F.** Preparación de N-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(6-(metilsulfonamido)naftalen-2-il)fenil)metanosulfonamida.

50 A un tubo de microondas de 5 ml se le añadió el producto de la **Parte E** (18 mg, 0,041 mmoles), Ejemplo 2A, **Parte B** (14,30 mg, 0,041 mmoles), fosfato de potasio (18,35 mg, 0,086 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (0,361 mg, 1,235 μmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (0,377 mg, 0,412 μmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con metanol de 2 % a 5 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido. Una trituración final en metanol/CH₂Cl₂ 1:1 proporcionó el producto deseado (7 mg, 32 %).
 55 RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,09 (s, 3 H) 3,17 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,69 (dd, J = 7,91, 2,02 Hz, 1H) 7,34 (d,

J = 2,57 Hz, 1 H) 7,43 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,47 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,73 (m, 2 H) 7,81 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,94 (d, J = 6,25 Hz, 1 H) 7,97 (d, J = 6,62 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 9,45 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 11,45 (d, J = 1,84 Hz, 1 H). EM (ESI-) m/z 529 (M-H).

5 **Ejemplo** **36.** **Preparación** **de**
N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,56**).



10 **Parte A.** Preparación de 4-yodo-2-(trifluorometil)fenol.

A una disolución de 2-(trifluorometil)fenol (3,24 g, 20 mmoles) en MeOH (40 ml) se le añadió hidróxido de sodio (0,960 g, 24,0 mmoles) y se agitó hasta que se disolvió el hidróxido. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió yoduro de sodio (3,0 g, 20 mmoles) seguido de adición gota a gota de hipoclorito de sodio acuoso al 10 % (9,0 ml, 14,6 mmoles). La adición de yoduro de sodio seguido de hipoclorito de sodio se repitió dos veces más. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h y se trató gota a gota con HCl concentrado a pH 1. La mezcla se extrajo 3 X con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato de sodio, se filtraron y se evaporaron. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano (1:9) para producir el producto monoyodado (5,0 g, 87 %).

Parte B. Preparación de 2-bromo-4-yodo-6-(trifluorometil)fenol.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron el producto de la **Parte A** (5,00 g, 17,36 mmoles) y 1,3-dibromo-5,-dimetilhidantoína (2,73 g, 9,55 mmoles) en CHCl₃ (80 ml) para producir una disolución de color naranja. La mezcla se agitó durante 2 h, se lavó con agua, salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El producto bruto se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (5:95) para producir un sólido (3,5 g, 54 %).

30 **Parte C.** Preparación de 1-bromo-5-yodo-2-metoxi-3-(trifluorometil)benceno

Una mezcla del producto de la **Parte B** (3,2 g, 8,72 mmoles), yodometano (1,36 ml, 21,8 mmoles), e hidróxido de sodio al 50 % (0,507 ml, 9,59 mmoles) en acetona (20 ml) se agitó durante 24 h. El disolvente se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La sustancia bruta se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (5:95) para producir un sólido (2,67 g, 80 %).

Parte D. Preparación de 1-(3-bromo-4-metoxi-5-(trifluorometil)fenil)pirimidino-2,4 (1H,3H)-diona.

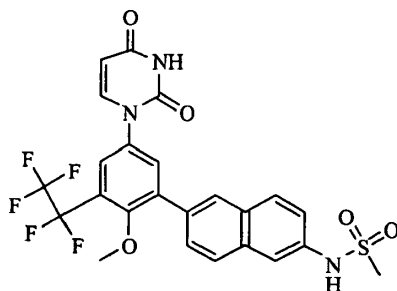
En un tubo de microondas de 20 ml se añadieron el producto de la **Parte C** (762 mg, 2,0 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (247 mg, 2,2 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (89 mg, 0,4 mmoles), yoduro de cobre(I) (38,1 mg, 0,2 mmoles) y fosfato de potasio (892 mg, 4,2 mmoles) en DMSO (10 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno a lo largo de 15 min y se calentó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano (2:3) para producir el producto deseado (63 mg, 9 %).

50 **Parte** **E.** **Preparación** **de**
N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(trifluorometil)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En tubo de microondas de 5 ml se añadieron el producto de la **Parte D** (60 mg, 0,164 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A**, **Parte B** (62,8 mg, 0,181 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno-paladio (5,36 mg, 8,22 μ moles) y fosfato de potasio (69,8 mg, 0,329 mmoles) en THF/agua (3 ml/1 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La

capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó por medio de cromatografía de fase inversa para producir el compuesto del título en forma de un sólido (26 mg, 31 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO- D_6) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,37 (s, 3 H) 5,71 (dd, $J = 7,72, 2,21$ Hz, 1 H) 7,44 (dd, $J = 8,82, 2,21$ Hz, 1 H) 7,75 (s, 1 H) 7,78 (d, $J = 1,84$ Hz, 1 H) 7,88 (m, 3 H) 7,98 (d, $J = 3,31$ Hz, 1 H) 8,01 (d, $J = 3,68$ Hz, 1 H) 8,15 (s, 1 H) 10,09 (s, 1 H) 11,51 (d, $J = 2,21$ Hz, 1 H). EM (ESI-) m/z 504,1 (M-H) $^+$.

Ejemplo 37. Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(perfluoroetil)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto IB-L0-2,60).



Parte A. Preparación de 1-metoxi-4-nitro-2-(perfluoroetil)benceno.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron 2-bromo-1-metoxi-4-nitrobenceno (3,5 g, 15,08 mmoles), yoduro de cobre(I) (5,75 g, 30,2 mmoles), y 2,2,3,3,3-pentafluoropropanoato de sodio (5,25 g, 28,2 mmoles) en DMF (75 ml) y tolueno (25 ml) para producir una suspensión de color tostado. La mezcla se calentó a 150 °C y tolueno se eliminó con una trampa Dean-Stark. La mezcla se calentó a 155 °C durante 6 h en Nitrógeno, se enfrió y se vertió en 100 ml de agua y 100 ml de éter, se filtró a través de un tapón de Celite de 2,54 cm y el tapón se enjuagó con éter. Las capas filtradas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) se filtró y se concentró. El aceite oscuro se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Isco de 40 g eluyendo con hexano/EtOAc 4:1 para producir un aceite de color amarillo que era una mezcla (3:1) de la sustancia deseada y la sustancia de partida (1,5 g, 37 %).

Parte B. Preparación de 4-nitro-2-(perfluoroetil)fenol.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron el producto de la **Parte A** (1,4 g, 5,16 mmoles) e hidrocloreto de piridina (4 g, 34,6 mmoles) puro. La mezcla se calentó a 210 °C durante 20 min, se enfrió, y se repartió entre EtOAc y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El producto bruto se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 12 g Isco eluyendo con hexano/EtOAc 3:2 para producir un aceite de color amarillo (1,3 g, 98 %).

Parte C. Preparación de 2-yodo-4-nitro-6-(perfluoroetil)fenol.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron el producto de la **Parte B** (1,3 g, 5,06 mmoles) y N-yodosuccinimida (1,251 g, 5,56 mmoles) en acetonitrilo (16,85 ml) para producir una disolución de color amarillo. La disolución se agitó durante 16 h, se diluyó con 100 ml de EtOAc y se lavó 2 x 50 ml con tiosulfato de sodio al 10 %, salmuera, se secó (Na_2SO_4) y se concentró hasta un semisólido de color naranja. El semisólido se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 40 g Isco eluyendo con hexano/EtOAc 3:1 para producir un sólido de color amarillo/naranja oscuro (1,3 g, 67 %).

Parte D. Preparación de 1-yodo-2-metoxi-5-nitro-3-(perfluoroetil)benceno

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron el producto de la **Parte C** (1,04 g, 2,72 mmoles) carbonato de potasio (0,563 g, 4,07 mmoles) y disulfato de metilo (0,411 g, 3,26 mmoles) en acetona (20 ml) para producir una suspensión de color pardo. La mezcla se calentó a un reflujo suave a lo largo de 16 h, se enfrió, se diluyó en EtOAc, se lavó con agua y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró hasta un aceite de color amarillo que se purificó por medio de cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 40 g Isco eluyendo con hexano/EtOAc 9:1 (600 mg, 56 %).

Parte E. Preparación de 3-yodo-4-metoxi-5-(perfluoroetil)anilina.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadieron el producto de la **Parte D** (0,6 g, 1,511 mmoles), hierro (0,422 g, 7,56 mmoles), y cloruro de amonio (0,121 g, 2,267 mmoles) en una mezcla disolvente de EtOH (9 ml), THF (9 ml) y agua (3 ml) para producir una suspensión de color pardo que se calentó a 95-100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró a través de un tapón de Celite y el Celite se enjuagó repetidamente con EtOH. El producto filtrado se

concentró y el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró para producir un aceite (560 mg, 99 %).

Parte F. Preparación de 1,5-diyodo-2-metoxi-3-(perfluoroetil)benceno.

5 En un matraz de fondo redondo de 25 ml en Nitrógeno se añadieron el producto de la **Parte E** (0,565 g, 1,539 mmoles), nitrito de *terc*-butilo (0,293 ml, 2,463 mmoles), yoduro de cobre(I) (0,293 g, 1,539 mmoles), yoduro de sodio (0,231 g, 1,539 mmoles) y yodo (0,195 g, 0,770 mmoles) en DME (15,39 ml) para producir una suspensión de color pardo. La mezcla se calentó a 60 °C durante 3 h, se enfrió y se filtró a través de Celite lavando bien el lecho de Celite con EtOAc.
10 El producto filtrado en EtOAc se trató con tiosulfato de sodio al 10 %, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró hasta un aceite de color oscuro. La sustancia bruta se purificó por medio de cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 40 g Isco eluyendo con hexano/EtOAc 95:5 para producir un aceite de color amarillo (360 mg, 49 %).

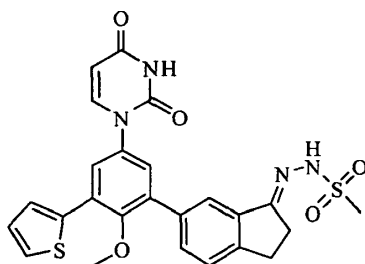
15 **Parte G.** Preparación de 1-(3-yodo-4-metoxi-5-(perfluoroetil)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un tubo de microondas de 20 ml se añadieron el producto de la **Parte F** (0,36 g, 0,753 mmoles), 1H-pirimidino-2,4-diona (0,101 g, 0,904 mmoles), fosfato de potasio tribásico (0,336 g, 1,582 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (0,034 g, 0,151 mmoles) y yoduro de cobre(I) (0,014 g, 0,075 mmoles en DMSO (7 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con N₂ durante 30 min, se calentó a 60 °C durante 24 h, se enfrió y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con HCl 1 M, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 40 g Isco eluyendo con hexano --> hexano/EtOAc 1:1 para producir una espuma de color amarillo (100 mg, 29 %).

25 **Parte H.** Preparación de N-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(perfluoroetil)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En tubo de microondas de 5 ml se combinaron el producto de la **Parte G** (0,10 g, 0,216 mmoles), **Ejemplo 2A, Parte B** (0,075 g, 0,216 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (0,096 g, 0,454 mmoles) en tetrahidrofurano-agua 3:1 (5 ml) y se desgasificó purgando con nitrógeno durante 10 min. La mezcla se trató a continuación con PA-Ph (CAS 97739-46-3) (1,898 mg, 6,49 µmoles) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (1,982 mg, 2,164 µmoles) seguido de desgasificación durante otros 5 min. El matraz se selló a continuación y se agitó a 50 °C durante 16 h y se repartió entre EtOAc y agua. La capa de EtOAc se lavó con HCl 0,1 M, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó Na₂SO₄, se agitó durante 0,5 h con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo para eliminar los metales, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice de 12 g Isco eluyendo con CH₂Cl₂ --> MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para producir una espuma de color amarillo claro (84 mg, 99 %) p.f. 162-165 °C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 3,10 (s, 3 H) 3,33 (s, 3 H) 5,70 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,44 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,70 - 7,76 (m, 2 H) 7,80 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 8,00 (dd, J = 8,82, 2,94 Hz, 2 H) 8,12 (s, 1 H) 10,10 (s, 1 H) 11,50 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 554 (M-H)⁺.

40 **Ejemplo 38.** Preparación de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metano sulfonohidrazida (compuesto **IB-L0-2,51**).



45 **Parte A.** Preparación de 1-(3-bromo-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1H-inden-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un matraz de fondo redondo de 100 ml se añadieron el producto del **Ejemplo 18, Parte C** (846 mg, 2,00 mmoles), **Ejemplo 4, Parte A** (516 mg, 2,000 mmoles), fosfato de potasio (892 mg, 4,20 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3) (17,54 mg, 0,060 mmoles) y tris(dibencilidenacetona)-dipaladio(0) (18,31 mg, 0,020 mmoles) en THF (12,0 ml) y agua (4,0 ml). La vasija se selló y la mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró a través de celite y se evaporó. El residuo se purificó con gel de sílice eluyendo con metanol de 1 a 4 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido (690 mg, 81 %).

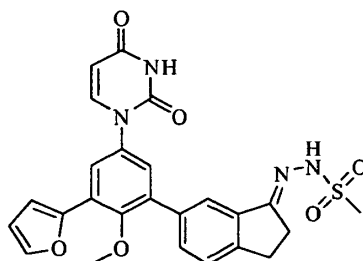
Parte B. Preparación de (E)-N'-(5-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfonohidrazida.

5 En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadió el producto de la **Parte A** (685 mg, 1,603 mmoles) y metanosulfonohidrazida (194 mg, 1,764 mmoles) en MeOH (20 ml). La mezcla se templó a 40 °C y se agitó durante 24 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se lavó con metanol para producir un sólido (569 mg, 68 %).

Parte C. Preparación de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfonohidrazida.

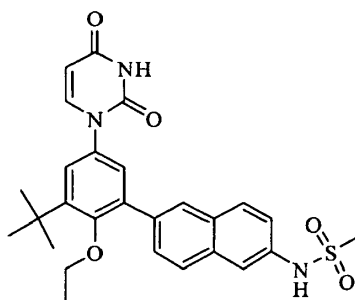
15 En tubo de microondas de 5 ml se añadieron el producto de la **Parte B** (52 mg, 0,100 mmoles), ácido tiofen-2-ilborónico (12,81 mg, 0,100 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno-paladio (3,26 mg, 5,01 µmoles) y fosfato de potasio (42,5 mg, 0,200 mmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto 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 medio de cromatografía de fase inversa método AA para producir un sólido de color blanco (27 mg, 52 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,32 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,18 (dd, J = 5,15, 3,68 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,63 (m, 3 H) 7,75 (m, 2 H) 7,86 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,91 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 9,96 (s, 1 H) 11,48 (s, 1 H). EM (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺.

Ejemplo 39. Preparación de (E)-N'-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1H-inden-1-iliden)metanosulfonohidrazida (compuesto **IB-LO-2,55**).



30 En un tubo de microondas de 5 ml se añadió el producto del **Ejemplo 38, Parte B** (52 mg, 0,100 mmoles), ácido furan-2-ilborónico (11,20 mg, 0,100 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno-paladio (3,26 mg, 5,01 µmoles) y fosfato de potasio (42,5 mg, 0,200 mmoles) en THF (3,0 ml) y agua (1,0 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto 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 medio de cromatografía de fase inversa método AA para producir un sólido (24 mg, 47 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 2,86 (m, 2 H) 3,09 (s, 3 H) 3,14 (m, 2 H) 3,36 (s, 3 H) 5,68 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 6,69 (dd, J = 3,31, 1,84 Hz, 1 H) 7,09 (d, J = 3,31 Hz, 1 H) 7,41 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,62 (m, 2 H) 7,75 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,86 (m, 2 H) 9,97 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H). EM (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺.

Ejemplo 40. Preparación de N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-LO-2,23**).



45 **Parte A.** Preparación de 2-*tert*-butil-4-yodofenol.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadió 2-*terc*-butilfenol (3,76 g, 25 mmoles) en MeOH (50,0 ml) para producir una disolución incolora. Se añadió hidróxido de sodio (1,200 g, 30,0 mmoles) y la mezcla se agitó hasta que se disolvió completamente el hidróxido. La disolución se enfrió a 0 °C y se trató con yoduro de sodio (1,75 g, 11,6 mmoles) seguido de adición gota a gota de una disolución de hipoclorito de sodio 10 % (7,2 ml, 11,6 mmoles). La adición de yoduro de sodio seguido de hipoclorito de sodio se repitió dos veces y la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se trató con disolución de tiosulfato de sodio al 10 % p/p, se agitó durante 30 min y se trató con HCl concentrado gota a gota hasta un pH constante de 1. La mezcla se extrajo 3X con EtOAc. Los extractos se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron. El aceite bruto se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 80 g ISCO eluyendo con hexano --> hexano/EtOAc 4:1 para producir un aceite de color amarillo (5,2 g, 75 %).

Parte B. Preparación de 2-bromo-6-*terc*-butil-4-yodofenol.

A un matraz de fondo redondo de 250 ml se le añadieron el producto de la **Parte A** (4,8 g, 17,38 mmoles) y 1,3-dibromo-5,5-dimetilhidantoína (2,61 g, 9,13 mmoles) en cloroformo (87 ml) para producir una disolución de color naranja. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h dando como resultado una disolución de color negro que se lavó con agua, salmuera, se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El aceite de color negro se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 120 g Isco eluyendo con hexano para producir un sólido de color rosado (4,84 g, 78 %).

Parte C. Preparación de 1-bromo-3-*terc*-butil-2-etoxi-5-yodobenceno.

A un matraz de fondo redondo de 50 ml se le añadieron el producto de la **Parte B** (888 mg, 2,5 mmoles), yoduro de etilo (409 mg, 2,63 mmoles), y carbonato de potasio (415 mg, 3,00 mmoles) en acetona (12 ml) para producir una suspensión de color verde. La mezcla se calentó a reflujo a lo largo de 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 Na₂SO₄, se filtró y se concentró hasta un aceite de color rojo. El aceite se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice de 40 g Isco eluyendo con hexano para producir un aceite claro (820 mg, 86 %).

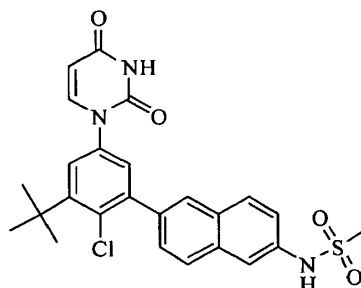
Parte D. Preparación de 1-(3-bromo-5-*terc*-butil-4-etoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un tubo de microondas de 20 ml en flujo de Nitrógeno se añadieron el producto de la **Parte C** (0,4 g, 1,044 mmoles), 1H-Pirimidino-2,4-diona (0,140 g, 1,253 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (0,465 g, 2,193 mmoles) en DMSO (5 ml) para producir una suspensión incolora. Se añadió N-(2-cianofenil)picolinamida (0,047 g, 0,209 mmoles) y la mezcla se purgó con nitrógeno a lo largo de 10 min. Se añadió yoduro de cobre(I) (0,020 g, 0,104 mmoles) se le añadió y la mezcla se purgó una vez más a lo largo de 10 min, se colocó en Nitrógeno 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 2X con EtOAc. Los extractos orgánicos se combinaron, se lavaron con agua, NaHCO₃ saturado, y NaCl saturado. La capa orgánica se secó (Na₂SO₄), se agitó con sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo a lo largo de 1 h, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía sobre un cartucho de sílice ISCO de 12 g eluyendo con MeOH al 2 % en CH₂Cl₂ para producir un polvo de color blanco (266 mg, 69 %).

Parte E. Preparación de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-etoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En tubo de microondas de 5 ml se añadieron el producto de la **Parte D** (55,1 mg, 0,15 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (52,1 mg, 0,150 mmoles), fosfato de potasio tribásico (63,7 mg, 0,300 mmoles) y dicloruro de 1,1'-bis(di-*terc*-butilfosfino)ferroceno-paladio (4,89 mg, 7,50 μmoles) en THF (3 ml) agua (1 ml). La mezcla se purgó a lo largo de 10 min con nitrógeno, se calentó, se selló a 50 °C durante 4 h, se enfrió y se diluyó en EtOAc. La capa de EtOAc se lavó con HCl 1 M, saturado NaHCO₃, NaCl saturado, se secó (Na₂SO₄) y se trató simultáneamente con gel de sílice con mercaptopropilo, se filtró y se concentró. El residuo se sometió a cromatografía instantánea en un cartucho de sílice Isco de 12 g eluyendo con MeOH al 2 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido, (16 mg, 21 %) p.f. 196-202 °C. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,00 (t, J = 6,99 Hz, 3 H) 1,44 (s, 9 H) 3,09 (s, 3 H) 3,43 (c, J = 7,11 Hz, 2 H) 5,64 (dd, J = 7,91, 1,29 Hz, 1 H) 7,32 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,36 (d, J = 2,94 Hz, 1 H) 7,41 (dd, J = 8,82, 2,21 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,74 (d, J = 1,47 Hz, 1 H) 7,80 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,90 - 8,00 (m, 2 H) 8,05 (s, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,41 (s, 1 H). EM (ESI-) *m/z* 506 (M-H)⁺.

Ejemplo **41.** **Preparación** **de**
 N-(6-(3-*tert*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,14**).



5

Parte A. Preparación de 2-bromo-6-*tert*-butil-4-yodoanilina.

En un matraz de fondo redondo de 50 ml se añadieron 2-bromo-6-*tert*-butilanilina [preparada mediante el método de Onitsuka, et. al. Organometallics, 25(5), 2006, págs. 1270-1278] (1,18 g, 5,17 mmoles) y bicarbonato de sodio (0,782 g, 9,31 mmoles) en agua (5 ml). La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió yodo (1,444 g, 5,69 mmoles) en varias porciones. La mezcla se templó a temperatura ambiente y se agitó a lo largo de 16 h. La mezcla se trató con tiosulfato de sodio acuoso, se extrajo con acetato de etilo, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano para producir un aceite (1,2 g, 65 %).

15

Parte B. Preparación de 1-bromo-3-*tert*-butil-2-cloro-5-yodobenceno.

A una mezcla de nitrito de *tert*-butilo (0,198 ml, 1,5 mmoles) y cloruro de cobre(II) (161 mg, 1,2 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se le añadió el producto de la **Parte A** (354 mg, 1,0 mmoles) en forma de una disolución en acetonitrilo (5 ml). La mezcla se calentó a 60 °C durante 30 min, se enfrió, se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5 % en hexano para producir el producto (300 mg, 81 %).

20

Parte C. Preparación de 1-(3-bromo-5-*tert*-butil-4-clorofenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

En un tubo de microondas de 20 ml se añadieron el producto de la **Parte B** (300 mg, 0,803 mmoles), pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (99 mg, 0,884 mmoles), N-(2-cianofenil)picolinamida (35,9 mg, 0,161 mmoles), yoduro de cobre(I) (15,30 mg, 0,080 mmoles) y fosfato de potasio (358 mg, 1,687 mmoles) en DMSO (5 ml). La mezcla se selló, se purgó con nitrógeno y se calentó a 60 °C durante 4 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo de 10 % a 40 % en hexano para producir un sólido (175 mg, 61 %).

30

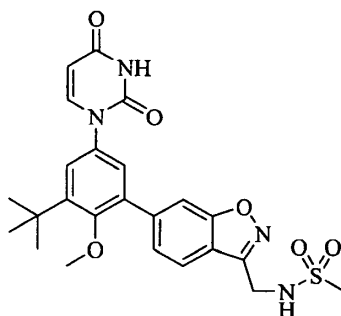
Parte **D.** **Preparación** **de**
 N-(6-(3-*tert*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)fenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

En tubo de microondas de 5 ml se añadieron el producto de la **Parte C** (35,8 mg, 0,10 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A**, **Parte B** (38,2 mg, 0,110 mmoles), dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butilfosfino)ferroceno-paladio (3,26 mg, 5,00 μmoles) y fosfato de potasio (42,5 mg, 0,200 mmoles) en THF/Agua (3 ml:1 ml). La mezcla se purgó con nitrógeno durante 5 min y se calentó a 60 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró y se evaporó. El residuo se purificó sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo/hexano 1:1 para producir un sólido que se trituró con metanol al 1 % en CH₂Cl₂ para producir un sólido de color blanco (29 mg, 55 %), punto de fusión: > 280 °C. RMN H¹ (300 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1,53 (s, 9 H) 3,08 (s, 3 H) 5,69 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,42 (m, 2 H) 7,52 (dd, J = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,56 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 7,74 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,84 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,88 (s, 1 H) 7,91 (d, J = 8,82 Hz, 1 H) 7,95 (d, J = 9,19 Hz, 1 H) 10,04 (s, 1 H) 11,46 (s, 1 H). EM (ESI-) m/z 496 (M-H)⁺.

40

50

Ejemplo 42. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,45).**



5

Parte A. Preparación de *N*-((6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)-metanosulfonamida.

A una disolución a reflujo de 6-bromo-3-metilbenzo[d]isoxazol (1,0 g, 4,72 mmoles) en CCl₄ (25 ml) se le añadió 1-bromopirrolidino-2,5-diona (0,923 g, 5,19 mmoles) y peroxianhidridobenzoico (0,114 g, 0,472 mmoles). La mezcla se sometió a reflujo durante 6 h, y a continuación se enfrió a temperatura ambiente, se filtró a través de celite, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ como eluyente para producir el dibromuro en forma de un sólido (0,84 g, 43 %). A una disolución del dibromuro (0,20 g, 0,687 mmoles) y *N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (0,148 g, 0,687 mmoles) en EtOH (3 ml) se le añadió NaOH ac. 1 N (0,722 ml, 0,722 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 90 min. La mezcla se repartió entre HCL ac. 0,1 N (10 ml) y EtOAc (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 2:3 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite (65 mg, 22 %).

Parte B. Preparación de *N*-(4-metoxibencil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte A** (56 mg, 0,132 mmoles), bis(pinacolato)diboro (37 mg, 0,145 mmoles), y acetato de potasio (39 mg, 0,395 mmoles) en 1,4-dioxano (1,35 ml) se desgasificó por medio de burbujeo con gas N₂ a lo largo de 15 min. Se añadió complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (3 mg, 0,004 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 16 h, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 1:2 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (49 mg, 79 %).

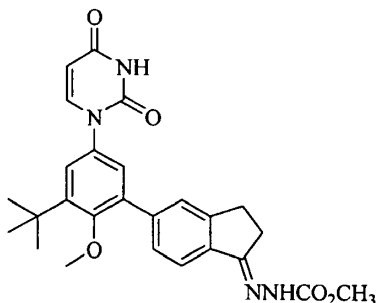
Parte C. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

Una mezcla del producto del **Ejemplo C** (31,8 mg, 0,079 mmoles), el producto de la **Parte B** (45 mg, 0,095 mmoles) en EtOH (0,5 ml), tolueno (0,5 ml) Na₂CO₃ ac. 1M (0,095 ml, 0,095 mmoles) se desgasificó por medio de burbujeo con gas N₂ a lo largo de 10 min. Se añadió complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (2 mg, 2,4 μmoles), y la desgasificación con N₂ prosiguió durante 5 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 100 °C en un reactor de microondas a lo largo de 1 h. La mezcla se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH:CHCl₃ 1:9 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo claro (41 mg, 83 %).

Parte D. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]isoxazol-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte C** (39 mg, 0,063 mmoles) en TFA (0,5 ml) se agitó a 40 °C durante 6 h. El TFA se eliminó a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 4 % en CHCl₃ como eluyente para producir el compuesto del título (13 mg, 41 %). RMN H¹ (300 MHz, CDCl₃) δ 8,39 (s, 1 H) 7,74 - 7,82 (m, 2 H) 7,57 (dd, *J* = 8,27, 1,65 Hz, 1 H) 7,36 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,25 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,19 (d, *J* = 2,94 Hz, 1 H) 5,82 (dd, *J* = 7,72, 2,2 Hz, 1 H) 5,25 - 5,33 (m, 1 H) 4,70 (d, *J* = 6,25 Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,12 (s, 3 H) 1,45 (s, 9 H).

Ejemplo 43. Preparación de 2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)hidrazinocarboxilato de metilo (compuesto **IB-L0-2,24**).



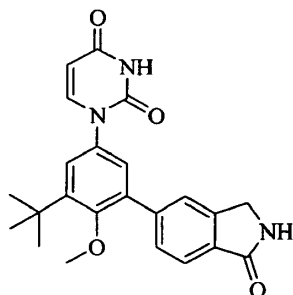
5

A una disolución del producto del **Ejemplo 4, Parte B** (0,05 g, 0,124 mmoles) en MeOH (1 ml) se le añadió carbazato de metilo (17 mg, 0,185 mmoles). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h, y a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente para producir el compuesto del título (44 mg, 74 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 10,05 (s, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,69 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,45 - 7,57 (m, 2 H) 7,24 - 7,33 (m, 2 H) 5,64 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 3,28 (s, 3 H) 3,06 - 3,16 (m, 2 H) 2,78 - 2,88 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

10

Ejemplo 44. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(1-oxoisindolin-5-il)fenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,30**).

15



Parte A. Preparación de 5-bromo-2-(2,4-dimetoxibencil)isindolin-1-ona.

20

A una disolución de 4-bromo-2-(bromometil)benzoato de metilo (1,0 g, 3,25 mmoles) y (2,4-dimetoxifenil)metanamina (0,65 g, 3,90 mmoles) en THF (16 ml) se le añadió trietilamina (0,91 ml, 6,5 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente a lo largo de 16 h. El sólido resultante se separó mediante filtración, y el producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 1:4 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,52 g, 44 %).

25

Parte B. Preparación de 2-(2,4-dimetoxibencil)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)isindolin-1-ona.

El producto de la **Parte A** (100 mg, 0,276 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un aceite (107 mg, 95 %).

30

Parte C. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-(2-(2,4-dimetoxibencil)-1-oxoisindolin-5-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

35

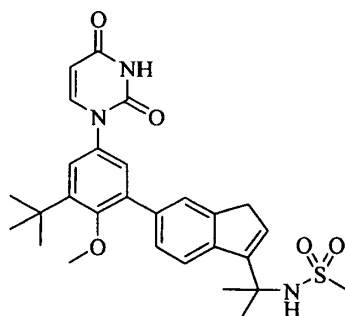
El producto de la **Parte C** (44 mg, 0,111 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título (50 mg, 81 %).

Parte D. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(1-oxoisindolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

Una disolución del producto de la **Parte C** (48 mg, 0,086 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y TFA (0,6 ml, 7,79 mmoles) se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, y a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en CHCl₃ como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (22 mg, 63 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,41 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 7,72 - 7,83 (m, 3 H) 7,62 - 7,69 (m, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 4,44 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

45

Ejemplo **45.** **Preparación** **de**
N-(2-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,41**).



5

Parte A. Preparación de 6-bromo-1*H*-inden-3-carbonitrilo.

A una disolución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (1 g, 4,74 mmoles) en THF anhidro (15 ml) a -10 °C se le añadió diisopropilamido de litio 2 M en THF (0,242 ml, 0,483 mmoles) gota a gota. La mezcla resultante se agitó a -10 °C durante 15 min antes de añadir gota a gota dietilcianofosfonato (0,791 ml, 5,21 mmoles). Después de la adición, se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente, y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se enfrió a -78 °C y se añadió gota a gota dietileterato de trifluoruro de boro (1,196 ml, 9,52 mmoles). Después de la adición, la mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h y a continuación se dejó que se templara a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre EtOAc (50 ml) y H₂O (2 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 9:1 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido tostado (0,72 g, 69 %).

20

Parte B. Preparación de *N*-(2-(6-bromo-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

Se secó a la llama a vacío cloruro de cerio(III) anhidro (0,224 g, 0,909 mmoles) y se colocó en N₂ seco. Se añadió THF anhidro (1,5 ml), y la mezcla resultante se agitó en N₂ a 45 °C durante 48 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se añadió el producto de la **Parte A** (0,1 g, 0,454 mmoles). La mezcla resultante se enfrió a -78 °C, y se añadió gota a gota una disolución 1,5 M de complejo de metil-litio-bromuro de litio (0,757 ml, 1,136 mmoles) en Et₂O a lo largo de 15 min. Después de la adición, se dejó que la mezcla se templara a -20 °C y se agitó durante 24 h. Se añadió gota a gota NH₄OH ac. concentrado (0,3 ml), y se dejó que la mezcla se templara a temperatura ambiente, se agitó durante 30 min, y se filtró a continuación y se lavó con THF (2 x 5 ml). El producto filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente para producir un sólido (23 mg, 20 %). A una disolución de este sólido (23 mg, 0,091 mmoles) en CH₂Cl₂ (1 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,011 ml, 0,137 mmoles). La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota diisopropiletilamina (0,024 ml, 0,137 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 90 min, y a continuación se repartió entre HCl ac. 0,1 N (2 ml) y CH₂Cl₂ (3 x 2 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice para producir el compuesto del título (17 mg, 56 %).

35

Parte C. Preparación de *N*-(2-(6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte C** (50 mg, 0,151 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (37 mg, 65 %).

40

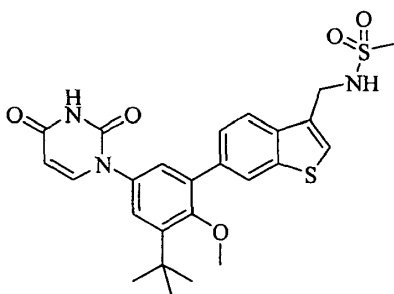
Parte **D.** **Preparación** **de**
N-(2-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)propan-2-il)metanosulfonamida.

45

El producto de la **Parte C** (35 mg, 0,093 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (41 mg, 84 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 7,94 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,65 (d, *J* = 1,50 Hz, 1 H) 7,56 (s, 1 H) 7,48 (dd, *J* = 8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,27 (s, 2 H) 6,48 (s, 1 H) 5,63 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 3,43 (s, 2 H) 3,25 (s, 3 H) 2,63 (s, 3 H) 1,68 (s, 6 H) 1,41 (s, 9 H).

50

Ejemplo 46. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,11).**



5

Parte A. Preparación de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo.

Una disolución de tioglicolato de etilo (0,65 g, 5,42 mmoles), 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,0 g, 4,93 mmoles) y trietilamina (1,25 ml, 12,3 mmoles) en DMSO (5 ml) se calentó a 75 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre H₂O (50 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 50 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄. El agente secante se separó mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite (1,29 g, 92 %).

15

Parte B. Preparación de ácido 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxílico.

A una disolución del producto de la **Parte A** (1,21 g, 4,24 mmoles) en THF (10 ml) se le añadió una disolución de LiOH (0,305 g, 12,73 mmoles) en H₂O (4 ml) y la mezcla resultante se agitó a 40 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre H₂O (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa acuosa se ajustó a pH = 2 utilizando HCl 1 N, y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite (1,04 g, 95 %).

20

Parte C. Preparación de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno.

El producto de la **Parte B** (0,70 g, 2,73 mmoles) y DBU (1,35 ml, 8,94 mmoles) se combinaron en DMA (6 ml) en un tubo sellado y se calentó a 200 °C en un reactor de microondas durante 70 min. La disolución de color oscuro resultante se diluyó con HCl 1 M (20 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite (0,484 g 83 %).

30

Parte D. Preparación de 6-bromo-3-(clorometil)benzo[*b*]tiofeno.

A una disolución del producto de la **Parte C** (0,484 g, 2,27 mmoles) en benceno (0,20 ml) se le añadió una disolución formaldehído ac. al 37 % (1 ml) y HCl concentrado (1 ml). La mezcla resultante se calentó a 70 °C durante 1 h. mientras se hacía burbujear gas HCl a través de la mezcla. La mezcla se repartió entre H₂O (20 ml) y CH₂Cl₂ (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (0,49 g, 82 %).

40

Parte E. Preparación de *N*-((6-bromobenzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-(2,4-dimetoxibencil)metanosulfonamida.

A una disolución del producto de la **Parte D** (275 mg, 1,05 mmoles) y *N*-(2,4-dimetoxibencil)-metanosulfonamida (284 mg, 1,15 mmoles) en DMA (6 ml) se le añadió K₂CO₃ (160 mg, 1,15 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se repartió entre H₂O (20 ml) y Et₂O (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 2 % en CH₂Cl₂ como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (316 mg, 64 %).

50

Parte F. Preparación de *N*-(2,4-dimetoxibencil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte E** (300 mg, 0,64 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso (248 mg, 75 %).

55

Parte G. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-(2,4-dimetoxiben

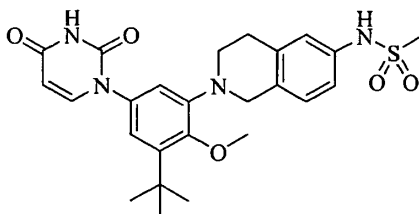
cil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte F** (214 mg, 0,414 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (238 mg, 87 %).

5 **Parte H.** Preparación de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

10 A una disolución del producto de la **Parte G** (230 mg, 0,34 mmoles) en CH₂Cl₂ (4 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂ (10 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac. saturado (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (149 mg, 84 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1 H) 8,16 (d, *J* = 1,10 Hz, 1 H) 8,02 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,71 (s, 1 H) 7,60 - 7,66 (m, 2 H) 7,29 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,44 (d, *J* = 5,88 Hz, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

20 **Ejemplo 47.** Preparación de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,19**).



25 **Parte A.** Preparación de 1-(3-amino-5-*terc*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

30 A una disolución del producto del **Ejemplo 5, Parte F** (170 mg, 0,534 mmoles) y trietilamina (223 µl, 1,6 mmoles) en THF (5 ml) se le añadió difenilfosforilazida (173 µl, 0,80 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, y se agitó a continuación a 45 °C durante 1 h. Se añadió (280 µl), y la mezcla resultante se agitó a 50 °C durante 1 h, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La disolución se diluyó con H₂O (10 ml), y el sólido resultante se separó mediante filtración. El sólido se suspendió en HC ac. 1 M y se filtró para producir la amina producto en forma de la sal de HCl. Esta sal se suspendió en NaHCO₃ ac. (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (55 mg, 36 %).

35 **Parte B.** Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(6-nitro-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

40 Una disolución del producto de la **Parte A** (100 mg, 0,28 mmoles) y metanosulfonato de 2-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-nitrobencilo (196 mg, 0,68 mmoles) en DMA anhidra (4 ml) se agitó a 80 °C durante 18 h. La mezcla refrigerada se repartió entre H₂O (20 ml) y EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a vacío. El residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se filtró para eliminar la sustancia de partida de anilina que no había reaccionado. El producto filtrado se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (39,3 mg, 31 %).

45 **Parte C.** Preparación de *N*-(2-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)metanosulfonamida.

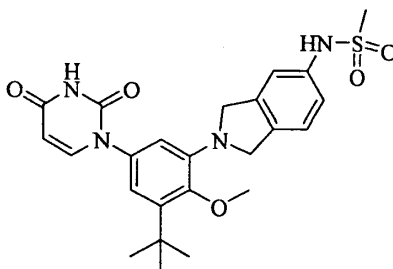
50 A una disolución del producto de la **Parte B** (35 mg, 0,078 mmoles) en THF (0,5 ml), MeOH (0,5 ml) y H₂O (0,25 ml) se le añadió polvo de Fe (17,4 mg, 0,41 mmoles) y NH₄Cl (6,2 mg, 0,12 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 70 °C durante 1 h. La mezcla caliente se filtró a través de celite y se enjuagó con THF y MeOH. El producto filtrado se concentró y se secó a vacío para producir un sólido. A una disolución del sólido (32 mg, 0,076 mmoles) y piridina (26 µl, 0,32 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (7,7 µl, 0,099 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, después se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (7 mg, 19 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,71 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,14 - 7,21 (m, 1 H) 7,05 - 7,12 (m, 3 H) 6,98 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 5,65 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,18 (s, 2 H) 3,86 (s,

3 H) 3,03 (t, J = 4,23 Hz, 2 H) 2,99 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ejemplo**48.****Preparación****de**

5

N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)isoindolin-5-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,79**).



Parte A. Preparación de (4-nitro-1,2-fenilen)bis(metilen)dimetanosulfonato.

10

A una disolución de ácido 4-nitroftálico (500 mg, 2,37 mmoles) en THF (24 ml) a temperatura ambiente se le añadió una disolución 1 M de complejo de $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (9,95 ml, 9,95 mmoles) gota a gota. Esta disolución se agitó a 65 °C durante 1 h, y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. A la mezcla se le añadió MeOH (1 ml), y la mezcla se agitó durante 30 min y se concentró a vacío. El residuo se repartió entre HCl ac. 1 M (20 ml) y EtOAc (2 x 20 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 3 % en CH_2Cl_2 para producir un aceite (253 mg, 58 %). A una disolución del aceite (250 mg, 2,37 mmoles) y trietilamina (438 μl , 3,14 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (30 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (234 μl , 3,14 mmoles) gota a gota. La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 18 h, y se repartió entre HCl ac. 1 M (20 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 20 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título (150 mg, 32 %).

25

Parte B. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(5-nitroisoindolin-2-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

A una disolución del producto de la **Parte A** (110 mg, 0,324 mmoles) y el producto del **Ejemplo 47, Parte A** (113 mg, 0,389 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (4 ml) se le añadió bicarbonato de sodio (60 mg, 0,71 mmoles) y diisopropiletilamina (142 μl , 0,81 mmoles) y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 16 h. La mezcla se repartió entre HCl ac. 0,5 M (10 ml) y CH_2Cl_2 (2 x 10 ml), y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con MeOH al 1 % en CH_2Cl_2 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (110 mg, 78 %).

35

Parte**C.****Preparación****de**

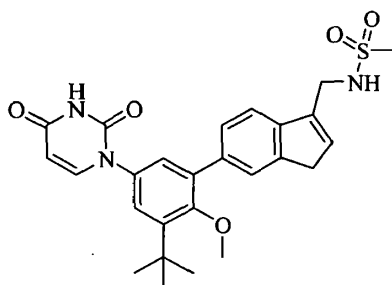
N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)isoindolin-5-il)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte B** (100 mg, 0,25 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 47, Parte C** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (53 mg, 45 %). RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1 H) 9,70 (s, 1 H) 7,71 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,34 (d, J = 8,09 Hz, 1 H) 7,23 (d, J = 1,84 Hz, 1 H) 7,13 (dd, J = 8,09, 1,84 Hz, 1 H) 6,98 (d, J = 2,57 Hz, 1 H) 6,81 (d, J = 2,21 Hz, 1 H) 5,62 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 4,50 (s, 2 H) 3,63 (s, 3 H) 2,98 (s, 3 H) 1,38 (s, 9 H).

Ejemplo**49.****Preparación****de**

45

N-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,13**).



Parte A. Preparación de 5-bromo-1-(trimetilsililo)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbonitrilo.

A una disolución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmoles) y *N*-óxido de *N*-metilmorfolina (1,67 g, 14,21 mmoles) en CH₂Cl₂ (50 ml) se le añadió cianuro de trimetilsililo (7,05 g, 71,1 mmoles), y la disolución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h, y a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc al 5 % en hexanos como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (12,65 g, 86 %).

Parte B. Preparación de 1-(aminometil)-5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol.

A una disolución del producto de la **Parte A** (18,44 g, 59,4 mmoles) en Et₂O anhidro (250 ml) en N₂ gas a 0 °C se le añadió una disolución 1 M de LiAlH₄ en Et₂O (62,4 ml, 62,4 mmoles) gota a gota a lo largo de 1 h. Después de la adición, se dejó que la mezcla se templara a ta y se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se enfrió en un baño de hielo mientras se añadía gota a gota H₂O (4,3 ml), seguido de la adición de NH₄OH ac. al 15 % (4,3 ml), y a continuación H₂O (13 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 15 min, y a continuación se filtró a través de celite y se enjuagó con EtOAc. El producto filtrado se concentró a vacío, y el residuo se suspendió en Et₂O (40 ml) para producir un precipitado que se filtró y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro 10,0 g, 70 %).

Parte C. Preparación de sal hidrocloreto de (6-bromo-1*H*-inden-3-il)metanamina.

A una disolución del producto de la **Parte B** (10,0 g, 41,3 mmoles) en MeOH (100 ml) se le añadió HCl ac. 6 N (125 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 3 h y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. El MeOH se eliminó a vacío para producir un precipitado que se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O, y se secó a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (9,89 g, 92 %).

Parte D. Preparación de *N*-((6-bromo-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

A una suspensión del producto de la **Parte C** (6,46 g, 24,8 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (260 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (3,86 ml, 49,6 mmoles) y diisopropiletilamina (13,05 ml, 74,4 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 10 h. La disolución se lavó con HCl ac 1 N (2 x 300 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se suspendió en Et₂O (100 ml) para producir un precipitado que se recogió mediante filtración y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (6,25 g, 83 %).

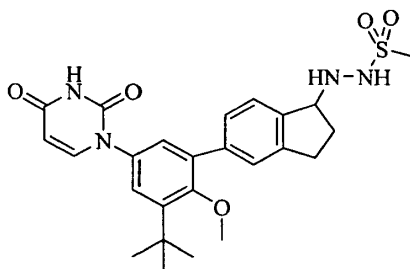
Parte E. Preparación de *N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte D** (2,0 g, 6,62 mmoles), bis(pinacolato)diboro (1,85 g, 7,28 mmoles), acetato de potasio (1,95 g, 19,86 mmoles) y complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (0,27 g, 0,331 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (80 ml) en N₂ se agitó a 95 °C durante 8 h. La mezcla refrigerada se filtró a través de celite, se lavó con EtOAc (2 x 20 ml) y a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 1:2 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (2,02 g, 87 %).

Parte F. Preparación de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

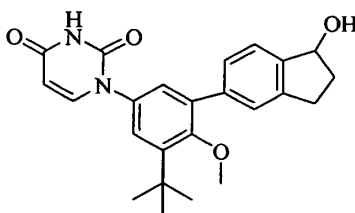
Una mezcla del producto de la **Parte E** (3,14 g, 8,99 mmoles), el producto del **Ejemplo C** (3,78 g, 9,44 mmoles), trifosfato de potasio (3,82, 17,98 mmoles), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-fenil-adamantano (Cytec [97739-46-3]) (105 mg, 0,36 mmoles), y tris(dibencilidinoacetona)-dipaladio(0) (165 mg, 0,18 mmoles) se colocó en 2 gas. A la mezcla se le añadió, a través de cánula, una mezcla de THF (45 ml) y H₂O (15 ml) que había sido desgasificada haciendo burbujear gas Ar a lo largo de 10 min. La mezcla resultante se desgasificó adicionalmente por medio de burbujeo con Ar durante 15 min adicionales. La mezcla se agitó a 50 °C durante 1,5 h mientras se hacía burbujear continuamente Ar a través de la disolución. Se añadió tris(dibencilidinoacetona)dipaladio(0) adicional (55 mg, 0,6 mmoles) en THF (2 ml), y la mezcla se agitó a 50 °C durante 1 h. Se dejó que la mezcla se enfriara a ta, y se repartió entre CH₂Cl₂ (300 ml) y HCl ac. 1 N (150 ml). A la capa de color naranja se le añadió gel de sílice funcionalizada con 3-mercaptopropilo (10 g, Aldrich) y MgSO₄, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 3:1 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (2,7 g, 61 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1H), 7,78 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,66(s, 1H), 7,60 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,25 (m, 2H), 6,56 (m, 1H), 5,64 (dd, J = 2,2,7,7 Hz, 1H), 4,18 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,25 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,41 (s, 9H).

Ejemplo **50.** **Preparación** **de**
N-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanosulfonohidrazida (compuesto **IB-L0-2,31**).



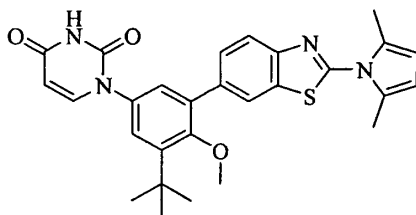
5 A una disolución del producto del **Ejemplo 4, Parte C** (100 mg, 0,201 mmoles) en THF (2 ml) y MeOH (2 ml) se le añadieron 2 gotas de HCl al 10 % en MeOH, seguido de cianoborohidruro de sodio (19 mg, 0,302 mmoles). La mezcla se ajustó a pH 4 con la adición de HCl al 10 % en MeOH, y se agitó a continuación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla resultante se repartió entre bicarbonato de sodio ac. saturado (5 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 3 % en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (58 mg, 58 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H), 8,18 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 8,11 Hz, 1H), 7,38 (m, 2H), 7,27 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,21 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 5,25 (m, 1H), 4,39 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 2,98 (m, 1H), 2,83 (s, 3H), 2,78 (m, 1H), 2,22 (m, 1H), 2,07 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo **51.** **Preparación** **de**
 1-(3-*tert*-butil-5-(1-hidroxi-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,36**).



25 A una disolución del producto del **Ejemplo 4, Parte B** (150 mg, 0,371 mmoles) en MeOH (3 ml) y CH₂Cl₂ (3 ml) se le añadió borohidruro de sodio (28 mg, 0,742 mmoles), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se repartió entre HCl ac. 1 N (10 ml) y CH₂Cl₂ (20 ml), y la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (90 mg, 60 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11,39 (s, 1H), 7,44 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,40 (m, 2H), 7,21 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 5,29 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,09 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 2,97 (m, 1H), 2,79 (m, 1H), 2,38 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,40 (s, 9H).

Ejemplo 52. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1*H*-il)benzo[*d*]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,47**).



35 **Parte A.** Preparación de 6-bromo-2-(2,5-dimetil-1*H*-pirrol-1-il)benzo[*d*]tiazol.

40 Una disolución 6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina (5,75 g, 25,1 mmoles), hexano-2,5-diona (2,95 ml, 25,1 mmoles), y PPTS (0,95 g, 3,76 mmoles) en benceno (100 ml) se sometió a reflujo durante 16 h mientras se eliminaba el agua con una trampa Dean-Stark. La mezcla refrigerada se vertió en EtOAc (100 ml) y se extrajo con NaHCO₃ ac. saturado (2 x

100 ml) y salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 9:1 como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (6,46 g, 84 %).

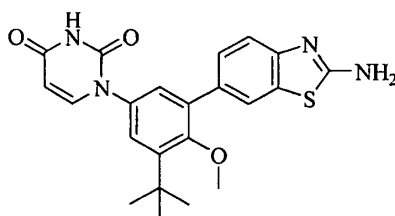
Parte B. Preparación de 2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[d]tiazol.

Una mezcla del producto de la **Parte A** (3,24 g, 10,54 mmoles), bis(pinacolato)diboro (4,01 g, 15,81 mmoles), dicloruro de bis(di-*tert*-butil(hidroxi)fosfino)paladio(II) (0,264 g, 0,527 mmoles), y acetato de potasio (3,10 g, 31,6 mmoles) en tolueno anhidro (25 ml) se desgasificó por medio de burbujeo con N₂ gas a lo largo de 15 min, y a continuación se calentó a reflujo en N₂ a lo largo de 72 h. La mezcla refrigerada se filtró a través de celite y se lavó con EtOAc, y el producto filtrado se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando EtOAc:hexanos 9:1 como eluyente para producir el compuesto del título (2,77 g, 74 %).

Parte C. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-(2-(2,5-dimetil-1H-pirrol-1-il)benzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona.

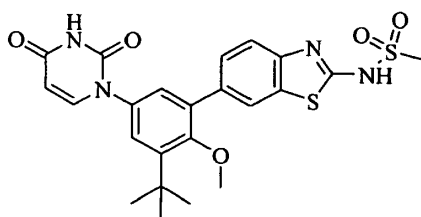
El producto de la **Parte B** (405 mg, 1,14 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título (430 mg, 68 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,43 (d, *J* = 2,21 Hz, 1 H) 8,32 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 7,80 (d, *J* = 7,72 Hz, 1H) 7,76 (dd, *J* = 8,46, 1,84 Hz, 1H) 7,35 (c, *J* = 2,57 Hz, 2 H) 5,97 (s, 2 H) 5,66 (dd, *J* = 7,72, 2,21 Hz, 1H) 3,30 (s, 3 H) 2,30 (s, 6 H) 1,43 (s, 9 H).

Ejemplo 53. Preparación de 1-(3-(2-aminobenzo[d]tiazol-6-il)-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1H,3H)-diona (compuesto **IB-L0-2,27**).



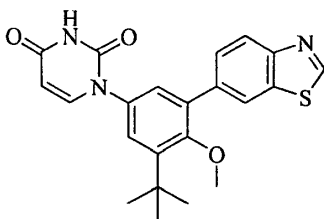
A una disolución del producto del **Ejemplo 52** (4,0 g, 8,0 mmoles) en ácido trifluoroacético (50 ml) se le añadieron unas pocas gotas de H₂O, y la mezcla resultante se agitó a 80 °C durante 2,5 h, y a continuación se concentró a vacío. Se neutralizó una disolución del residuo en MeOH utilizando NH₄OH conc., se concentró a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando CH₂Cl₂:MeOH 9:1 como eluyente para producir el compuesto del título (3,3 g, 98 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 7,81 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,33 - 7,38 (m, 1 H) 7,25 (s, 1 H) 5,60 - 5,69 (m, 1 H) 3,26 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

Ejemplo 54. Preparación de *N*-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,28**).



A una disolución del producto del **Ejemplo 53** (0,35 g, 0,83 mmoles) en CH₂Cl₂ anhidro (50 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (194 µl, 2,49 mmoles) y piridina (1,34 ml, 16,6 mmoles). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC de fase inversa C-18 utilizando un gradiente de acetonitrilo:H₂O (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (19 mg, 4 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13,09 (s, 1 H) 11,41 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 7,96 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,57 (dd, 1 H) 7,42 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,25 - 7,32 (m, 2 H) 5,64 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,02 (s, 3 H) 1,40 (s, 9 H).

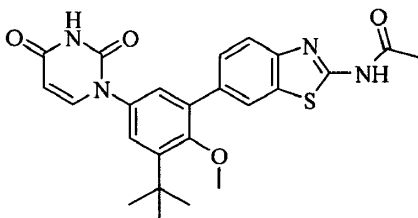
Ejemplo 55. Preparación de 1-(3-(benzo[d]tiazol-6-il)-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,33**).



- 5 A una disolución del producto del **Ejemplo 53** (30 mg, 0,071 mmoles) en 1,4-dioxano anhidro (3 ml) en N₂ se le añadió nitrito de isoamilo (19 µl, 0,142 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo a lo largo de 1 h, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de HPLC de fase inversa C-18 utilizando un gradiente de acetonitrilo:H₂O (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título (14 mg, 48 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,42 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 9,44 (s, 1 H) 8,34 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,19 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J* = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,32 - 7,37 (m, 2 H) 5,65 (dd, *J* = 7,91, 2,39 Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

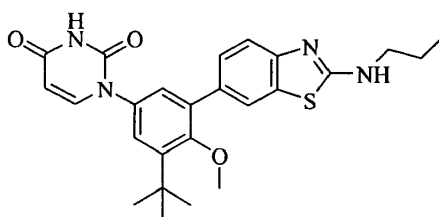
Ejemplo 56. Preparación de *N*-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[d]tiazol-2-il)acetamida (compuesto **IB-L0-2,49**).

15



- 20 Una mezcla del producto del **Ejemplo 53** (30 mg, 0,071 mmoles) y anhídrido acético (3 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h, y a continuación se dejó que se enfriara a temperatura ambiente. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O, y se secó para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (29 mg, 88 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,42 (s, 1 H) 11,41 (d, *J* = 2,21 Hz, 1 H) 8,12 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 7,78 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J* = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,31 (c, *J* = 2,70 Hz, 2 H) 5,64 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,24 (s, 3 H) 2,22 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

25 **Ejemplo 57. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(2-(propilamino)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona** (compuesto **IB-L0-2,46**).



30

Parte A. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-(2-clorobenzo[d]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

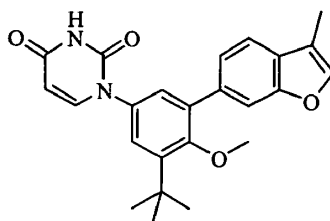
- 35 A una mezcla del producto del **Ejemplo 53** (50 mg, 0,118 mmoles) y cloruro de cobre(II) (24 mg, 0,178 mmoles) en acetonitrilo (3 ml) a 0 °C se le añadió nitrito de *tert*-butilo (21 µl, 0,178 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h, y a continuación se templó a 65 °C y se agitó durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 5 % en CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (43 mg, 82 %).

40 **Parte B. Preparación de 1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(2-(propilamino)benzo[d]tiazol-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.**

Una mezcla del producto de la **Parte A** (50 mg, 0,11 mmoles), 1-aminopropano (9 µl, 0,11 mmoles), y K₂CO₃ (15,6 mg, 0,11 mmoles) en DMF anhidra (5 ml) se agitó a 100 °C durante 24 h. La mezcla se concentró a vacío y se purificó por

medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 2 % en EtOAc como eluyente para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (21 mg, 40 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,39 (d, $J = 1,84$ Hz, 1 H) 8,12 (t, $J = 5,52$ Hz, 1 H) 7,82 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 7,77 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 7,44 (t, $J = 9,01$ Hz, 1 H) 7,37 - 7,41 (m, 1 H) 7,25 (s, 2 H) 5,63 (dd, $J = 7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 3,33 - 3,38 (m, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 1,56 - 1,69 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 0,94 (t, $J = 7,35$ Hz, 3 H).

Ejemplo 58. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,42**).



10

Parte A. Preparación de 2-(2-acetil-5-bromofenoxi)acetato de metilo.

Una disolución de 1-(4-bromo-2-hidroxifenil)etanon (1,35 g, 6,28 mmoles) en DMF anhidra (16 ml) se trató en varias porciones con hidruro de sodio (377 mg de 60 % en aceite, 226 mg, 9,42 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla se trató a continuación con bromoacetato de metilo (871 μ l, 1,45 g, 9,48 mmoles) gota a gota (solución se volvió templada después de completar la adición) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (4x) y una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración a vacío proporcionaron un sólido casi incoloro, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,47 g, 82 %).

20

Parte B. Preparación de ácido 2-(2-acetil-5-bromofenoxi)acético.

Una disolución del producto de la **Parte A** (1,47 g, 5,12 mmoles) en tetrahidrofurano (26 ml) se trató con una disolución de hidróxido de sodio 1,0 N (6,7 ml, 6,7 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 3 h, momento en el cual se completó la reacción. La mezcla se concentró a vacío hasta eliminar el tetrahidrofurano y a continuación se diluyó con agua y se enfrió a 0 °C. La mezcla se aciduló a pH 3 por medio de la adición de una disolución ácido clorhídrico 1 N, y a continuación el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó (Na_2SO_4). Concentración a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,36 g, 97 %).

30

Parte C. Preparación de 6-bromo-3-metilbenzofurano.

Una disolución del producto de la **Parte B** (500 mg, 1,83 mmoles) en anhídrido acético (9,2 ml) se trató con acetato de sodio (300 mg, 3,66 mmoles) templando a continuación a reflujo a lo largo de 18 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se diluyó con tolueno y se concentró a vacío hasta eliminar azeotrópicamente el anhídrido acético. El procedimiento se repitió 3x. La mezcla se diluyó a continuación con acetato de etilo y se agitó con una disolución saturada de bicarbonato de sodio a lo largo de 1 h. Las capas se separaron y la capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración a vacío proporcionaron un aceite de color ámbar, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 8-50 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un líquido incoloro (316 mg, 82 %).

40

Parte D. Preparación de 4,4,5,5-tetrametil-2-(3-metilbenzofuran-6-il)-1,3,2-dioxaborolano.

45

En un tubo de microondas, una mezcla del producto de la **Parte C** (303 mg, 1,44 mmoles), bis(pinacolato)diboro (401 mg, 1,58 mmoles) y acetato de potasio (423 mg, 4,31 mmoles) en dioxano anhidro (5 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 15 min. La mezcla se trató con complejo en diclorometano de cloruro de 1,1'-bis-(difenilfosino)ferroceno-paladio(II) (24 mg, 0,029 mmoles) seguido de desgasificación durante otros 5 min. El tubo de microondas se selló y la mezcla se templó a 90 °C durante 18 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio. La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se agitó con gel de sílice (3-mercapto-propilo) a lo largo de 1 h. La mezcla se filtró y se concentró a vacío para proporcionar un semisólido de color pardo, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 8-40 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite incoloro, que se solidificó lentamente después de reposar (307 mg, 83 %).

50

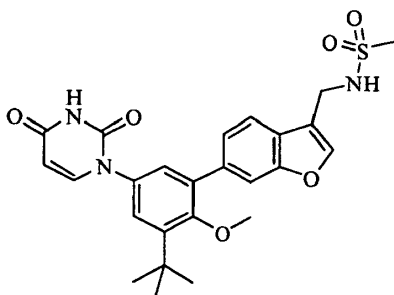
55

Parte E. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(3-metilbenzofuran-6-il)fenil)-pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

En un tubo de microondas, una disolución del producto de la **Parte D** (307 mg, 1,19 mmoles), el producto del **Ejemplo C** (414 mg, 1,03 mmoles), 1,3,5,7-tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-fenil-adamantano (Cytec [97739-46-3]) (15 mg, 0,052 mmoles), y fosfato de potasio tribásico (439 mg, 2,07 mmoles) en tetrahidrofurano-agua 3:1 (8 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 20 min. La mezcla se trató con tris(dibencilidenacetona)dipaladio (0) (12 mg, 0,012 mmoles) seguido de desgasificación durante otros 10 min. Durante este período, la disolución viró de un color inicialmente pardo oscuro a un color pardo verdoso. El tubo de microondas se selló y la disolución se templó a 50 °C durante 56 h. La disolución se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se aciduló con una disolución ácido cítrico 1 M. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na₂SO₄), y a continuación se agitó con gel de sílice (3-mercaptopropilo) a lo largo de 1 h. Después de la filtración y la concentración a vacío, el residuo obtenido se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetona al 4-20 % en diclorometano, seguido de una segunda cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20-100 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (355 mg). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,40 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 7,74 - 7,92 (m, 2 H) 7,58 - 7,76 (m, 2 H) 7,46 (dd, *J* = 8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,30 (c, *J* = 2,82 Hz, 2 H) 5,64 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 3,22 (s, 3 H) 2,25 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo **59.** **Preparación** **de**
N-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,18**).

20



Parte A. Preparación de 6-bromo-3-(bromometil)benzofurano.

Una disolución del producto del **Ejemplo 58, Parte C** (1,0 g, 4,74 mmoles) y peróxido de dibenzoilo (287 mg, 1,19 mmoles) en clorobenceno (24 ml) a reflujo se trató en cuatro porciones con *N*-bromosuccinimida (843 mg, 4,74 mmoles) a lo largo de 30 min. La mezcla se agitó a continuación a reflujo durante 2 h. La mezcla se enfrió, se filtró y se concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con cloroformo al 7-30 % en hexanos. Los procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite de color amarillo claro (438 mg, 32 %).

30

Parte B. Preparación de *N*-((6-bromobenzofuran-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte A** (515 mg, 1,78 mmoles), *N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida (421 mg, 1,95 mmoles), y carbonato de potasio (260 mg, 1,95 mmoles) en DMF anhidra (8,9 ml) se agitó a 70 °C durante 3 h. La mezcla se enfrió y se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua (4x). La capa orgánica se extrajo a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó (Na₂SO₄). La concentración a vacío proporcionó un sólido de color beige. Esta sustancia se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 20 - 100 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (224 mg, 35 %).

40

Parte C. Preparación de *N*-(4-metoxibencil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzofuran-3-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte B** (186 mg, 0,44 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 58, Parte D** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (177 mg, 86 %).

45

Parte **D.** **Preparación** **de**
N-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

50

En un tubo de microondas, una suspensión del producto de la **Parte C** (169 mg, 0,36 mmoles), el producto del **Ejemplo C** (143 mg, 0,36 mmoles), y una disolución de carbonato de sodio 1,0 M (0,5 ml, 0,50 mmoles) en etanol-tolueno 1:1 (3 ml) se desgasificó purgando con nitrógeno durante 20 min. La disolución se trató con complejo en diclorometano de cloruro de 1,1-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (7 mg, 9 μmoles) seguido de desgasificación durante otros 5 min. El tubo de microondas se selló y la mezcla se calentó a 100 °C en el horno de microondas a lo largo de 1 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua, y se aciduló con una disolución de ácido cítrico 1 M. La capa orgánica se extrajo

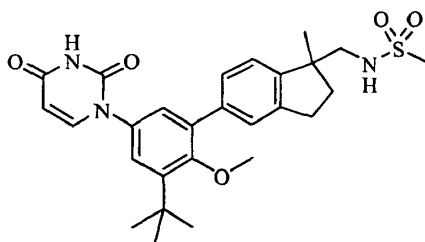
55

con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4), y se dejó estar durante la noche sobre gel de sílice (3-mercaptopropilo). La filtración y la concentración a vacío proporcionó una espuma de color blanquecino que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 - 30 % en diclorometano. Los procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (96 mg, 43 %).

Parte E. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzofuran-3-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte D** (88 mg, 0,14 mmoles) en diclorometano (1,4 ml) se trató con ácido trifluoroacético (1,4 ml) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h, y a continuación agitación a 40 °C durante 2 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar una espuma de color púrpura-pardo oscuro, que se sometió a cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 5 - 50 % en cloruro de metileno para proporcionar una sustancia impura, que se purificó por medio de cromatografía de fase inversa en una columna C-18, eluyendo con agua al 1 %-TFA/acetonitrilo. Los procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido (3,9 mg). RMN ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11,31 - 11,48 (m, 1 H) 8,01 (s, 1 H) 7,68 - 7,94 (m, 2 H) 7,40 - 7,65 (m, 2 H) 7,10 - 7,38 (m, 2 H) 5,65 (dd, $J = 7,91, 2,02$ Hz, 1 H) 4,33 (d, $J = 5,88$ Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo 60. Preparación de *N*-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,25**).



Parte A. Preparación de 5-bromo-1-(1,3-ditiano-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol.

Una disolución de 1,3-ditiano (11,96 g, 99 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (100 ml) a -30 °C se trató gota a gota a lo largo de 10 min con *n*-butil litio (2,5 M en hexanos, 38,4 ml, 96 mmoles) seguido de agitación a -15 °C durante 2 h. La disolución se trató a continuación con una disolución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (15 g, 71,1 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (250 ml) a lo largo de 1 h, manteniendo la temperatura entre -9 °C y 2 °C. La mezcla se dejó estar después en el refrigerador a 2-8 °C durante 18 h. La disolución se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color pardo, que se trató con una disolución de ácido clorhídrico 1 N y se extrajo con éter. La capa de éter se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color ámbar (23,55 g).

Parte B. Preparación de 2-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-1,3-ditiano.

Una disolución del producto de la **Parte A** (23,55 g, 71,1 mmoles) en benceno (350 ml) se trató con monohidrato de ácido *p*-toluenosulfónico (3,0 g) seguido de agitación a reflujo a lo largo de 1 h mientras se eliminaba el agua por medio de una trampa Dean-Stark. La mezcla se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato de sodio y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na_2SO_4) y la concentración a vacío proporcionó el producto en forma de un aceite de color ámbar (22,27 g).

Parte C. Preparación de ácido 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

Una disolución del producto de la **Parte B** (22,27 g, 71,1 mmoles) en ácido acético glacial (375 ml) se trató con una disolución concentrada de ácido clorhídrico (125 ml) seguido de agitación a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío eliminando mediante destilación azeotrópica el ácido acético y el agua con tolueno (3x). El aceite de color pardo obtenido se filtró a través de un tapón de gel de sílice de malla 70 - 230 en un embudo de vidrio fritado de 2 L (volumen de gel de sílice de aprox. 1800 ml) eluyendo con diclorometano para eliminar las impurezas no polares (1,3-propanodiol, *inter alia*) y a continuación con acetato de etilo para eluir el compuesto del título, que se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (9,85 g, 58 %).

Parte D. Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de metilo.

Una suspensión del producto de la **Parte C** (9,85 g, 40,9 mmoles) en metanol (400 ml) se trató con cloruro de hidrógeno 4 N en 1,4-dioxano (125 ml) y la mezcla se agitó a reflujo durante 8 h. La mezcla se concentró a vacío para proporcionar un aceite de color pardo, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con metil t-butil éter al 0 - 30 % en cloroformo. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (7,99 g, 77 %).

Parte E. Preparación de 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxilato de metilo.

Una disolución del producto de la **Parte D** (2,03 g, 7,96 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (40 ml) a -78 °C en N₂ se trató gota a gota con bis(trimetilsilil)amiduro de litio (1,0 M en tetrahidrofurano, 9,55 ml, 9,55 mmoles) a lo largo de 10 min. La disolución se agitó a -78 °C durante 45 min y a continuación se trató con yoduro de metilo (1,5 ml, secado previamente haciéndolo pasar a través de un tapón de alúmina alcalina). Se dejó que la mezcla se templara gradualmente a ta y se agitó durante 18 h. La mezcla se sofocó por medio de la adición de una disolución saturada de cloruro de amonio (2 ml). La mezcla se concentró a vacío hasta eliminar el tetrahidrofurano y el residuo se diluyó con acetato de etilo. La mezcla se extrajo con una disolución saturada de cloruro de amonio y con una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na₂SO₄) y la concentración a vacío proporcionaron el compuesto del título en forma de un aceite de color ámbar (2,06 g, 96 %).

Parte F. Preparación de ácido 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

Una disolución del producto de la **Parte E** (2,06 g, 7,65 mmoles) y trimetilsilanoato de potasio (5,5 g de 90 %, 4,91 g, 38,3 mmoles) en tetrahidrofurano (40 ml) se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió y se concentró a vacío hasta eliminar el tetrahidrofurano. El residuo de color pardo se disolvió en agua (aprox. 175 ml) y se extrajo con metil t-butil éter. La fase acuosa se enfrió a 0 °C y se aciduló a pH 3 por medio de la adición de una disolución concentrada de ácido clorhídrico. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (2x) y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. La disolución se secó (Na₂SO₄) y se trató con Darco G-60, seguido de filtración a través de celite. El producto filtrado se concentró a vacío para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo claro (1,93 g, 99 %).

Parte G. Preparación de 5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

Una disolución del producto de la **Parte F** (1,56 g, 6,12 mmoles) y DMF (473 µl, 447 mg, 6,12 mmoles) en hexanos (100 ml) se trató con cloruro de oxalilo (1,61 ml, 2,32 g, 18,4 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se trató con celite y a continuación se filtró a través de celite. El producto filtrado se concentró a vacío y se disolvió en acetona (75 ml) y se enfrió a 0 °C. La disolución se trató con una disolución acuosa de amoniaco al 28 % (75 ml) seguido de agitación a 0 °C durante 30 min y templando a continuación a temperatura ambiente. La mezcla se concentró a vacío y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio y se secó (Na₂SO₄). La concentración a vacío proporcionó el compuesto del título en forma de un aceite (1,55 g, 100 %).

Parte H. Preparación de hidrocloreuro de (5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanamina.

En un matraz equipado con una columna Vigreux y un cabezal de destilación de recorrido corto, una disolución del producto de la **Parte G** (1,21 g, 4,76 mmoles) en tetrahidrofurano anhidro (8 ml) se templó a un reflujo suave y se trató gota a gota con complejo de borano-sulfuro de dimetilo (904 µl, 723 mg, 9,52 mmoles). La mezcla resultante se agitó a reflujo durante 2 h. La disolución se enfrió a ta y se trató cuidadosamente con metanol hasta que cesó el burbujeo, seguido de un tratamiento cuidadoso con cloruro de hidrógeno 4 N en una disolución de 1,4-dioxano (4 ml). La mezcla se concentró después a vacío. El sólido incoloro obtenido se trituró con éter y se recogió mediante filtración. Después de secar en un horno de vacío a 50 °C durante 2 h, el compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (893 mg, 68 %).

Parte I. Preparación de (5-bromo-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

Una suspensión del producto de la **Parte H** (893 mg, 3,23 mmoles) en tetrahidrofurano (16 ml) se trató con dicarbonato de di-*terc*-butilo (846 mg, 3,87 mmoles) y una disolución saturada de bicarbonato de sodio (7,2 ml, aprox. 6,46 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y una disolución saturada de cloruro de sodio. La disolución se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 5-40 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (1,03 g, 94 %).

Parte J. Preparación de (1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

El producto de la **Parte I** (1,03 g, 3,03 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 58, Parte D** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (977 mg, 83 %).

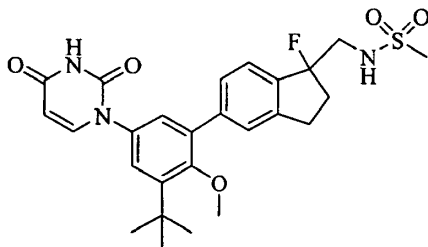
Parte K. Preparación de (5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metilcarbama to de *terc*-butilo.

El producto de la **Parte J** (965 mg, 2,49 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 59, Parte D** para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (618 mg, 47 %).

Parte L. Preparación de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-metil-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)meta nosulfonamida.

El producto de la **Parte K** (446 mg, 0,84 mmoles) se disolvió en cloruro de hidrógeno en una disolución en dioxano (12 ml), seguido de agitación a temperatura ambiente durante 18 h. La suspensión del sólido incoloro obtenido se concentró después a vacío. Esta sustancia se suspendió en diclorometano (5 ml) y se enfrió a 0 °C, seguido de tratamiento sucesivo con trietilamina (280 µl, 203 mg, 2,01 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (81 µl, 120 mg, 1,05 mmoles). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y a continuación se templó a temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano. La mezcla se extrajo con una disolución 1 M de ácido cítrico y a continuación se secó (Na₂SO₄) y se concentró a vacío. El residuo se disolvió en tetrahidrofurano-agua 3:1 (8 ml) y se trató con carbonato de potasio (231 mg, 1,68 mmoles) seguido de agitación a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se concentró a vacío y el residuo se diluyó con agua y a continuación se aciduló a aprox. pH 2 por medio de la adición de ácido cítrico 1 M. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na₂SO₄) y la concentración a vacío proporcionó un sólido incoloro, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo al 30-100 % en hexanos. Los procedimientos proporcionaron el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (184 mg, 43 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,14 - 7,48 (m, 5 H) 7,06 (t, *J* = 6,62 Hz, 1 H) 5,63 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 3,18 - 3,33 (m, 3 H) 2,96 - 3,15 (m, 2 H) 2,85 - 3,00 (m, 2 H) 2,70 - 2,87 (m, 3 H) 2,10 - 2,34 (m, 1 H) 1,63 - 1,90 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H) 1,20 - 1,34 (m, 3 H).

Ejemplo 61. Preparación de *N*-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)met anosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,12**).



Parte A. Preparación de 5-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-iliden)-2,2,3,3,7,7,8,8-octametil-4,6-dioxa-3,7-disilanonano.

A una disolución del producto del **Ejemplo 60, Parte C** (1,2 g, 4,98 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se le añadió TBSCl (1,726 g, 11,45 mmoles), y la disolución de color amarillo resultante se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. Se añadió gota a gota una disolución 1,0 M de LiHMDS en THF (11,95 ml, 11,95 mmoles) a lo largo de 5 min, y la disolución de color rojo oscuro resultante se agitó a 0 °C durante 90 min, y a continuación a temperatura ambiente durante 6 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo semisólido oleoso se trató con pentano (2 x 35 ml) para precipitar el LiCl. La suspensión se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (2,3 g).

Parte B. Preparación de ácido 5-bromo-1-flúor-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

A una mezcla de bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-flúor-1,1-diazoniabicyclo[2,2,2]octano (Selectfluor, 2,26 g, 6,37mmol en CH₃CN (20 ml) se le añadió el producto de la **Parte A** (2,3 g, 4,90 mmoles) en CH₃CN (6 ml). La disolución de color amarillo-naranja resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en 50 ml de HCl 1 N (acuoso), se extrajo con EtOAc (2 x 35 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaOH 0,5 N (3 x 30 ml). Los extractos acuosos combinados se lavaron con EtOAc (2 x 25 ml), a continuación se ajustó la mezcla a pH 1 con HCl 5 N (10 ml). La disolución de color pardo turbio se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml), las capas orgánicas combinadas se lavaron con NaCl al 10 % y a continuación se trataron con carbono decolorante y se agitaron a lo largo de 1 h. La mezcla se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtró a través de Celite y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título dejando un aceite de color amarillo (0,84 g).

Parte C. Preparación de cloruro de 5-bromo-1-flúor-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carbonilo.

A una disolución del producto de la **Parte B** (0,95 g, 3,67 mmoles) en CH₂Cl₂ se le añadió cloruro de oxalilo (0,96 ml, 11,00 mmoles), seguido de DMF (0,28 ml). La disolución con burbujeo resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, se filtró a través de Celite, y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite de color pardo (0,99 g).

Parte D. Preparación de 5-bromo-1-flúor-2,3-dihidro-1H-indeno-1-carboxamida.

A una disolución del producto de la **Parte C** (0,99 g, 3,57 mmoles) en acetona (20 ml) y a 0 °C se le añadió NH₄OH acuoso (28 %, 0,28 ml, 3,57 mmoles), y la mezcla de color pardo oscuro resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a vacío, y el residuo se repartió entre agua y EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₃PO₄ 1 N, NaHCO₃ (ac.) al 10 %, NaCl al 10 %, y se secaron sobre Na₂SO₄(s) anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío. El sólido de color pardo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando un gradiente de disolvente de CH₂Cl₂/MeOH (99/1 a 96/4). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (0,205 g, 22 %).

Parte E. Preparación de (5-bromo-1-flúor-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

A una disolución del producto de la **Parte D** (0,234 g, 0,907 mmoles) en THF anhidro (5 ml) a 80 °C se le añadió complejo de borano-DMS (0,172 ml, 1,813 mmoles) gota a gota. El matraz de reacción se equipó con una condensador de recorrido corto, y la mezcla se agitó a reflujo durante 2 h, recogiendo THF y DMS. La mezcla se enfrió después a temperatura ambiente y se añadió MeOH (5 ml), seguido de HCl 4 N en 1,4-dioxano (5 ml). El disolvente se eliminó a vacío para producir un sólido incoloro (0,25 g, 98 %). El sólido se disolvió en THF (5 ml), y a la disolución se añadió trietilamina (0,137 ml, 0,980 mmoles), seguido de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,214 g, 0,980 mmoles). La mezcla turbia se agitó a temperatura ambiente durante 30 min, y se añadió NaHCO₃ ac. al 10 % (1 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y a continuación se concentró a vacío hasta un residuo oleoso. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml), se lavó con agua, H₃PO₄ 1 N, NaCl al 10 %, y se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro. El agente secante se separó mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío para producir el compuesto del título en forma de un aceite (0,27 g, 88 %).

Parte F. Preparación de (1-fluoro-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

El producto de la **Parte E** (0,27 g, 0,784 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (0,159 g, 52 %).

Parte G. Preparación de (5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metilcarbamato de *terc*-butilo.

A una disolución del producto de la **Parte F** (0,159 g, 0,405 mmoles), el producto del **Ejemplo C** (0,162 g, 0,405 mol), 1,3,5,7 tetrametil-2,4,8-trioxa-6-fosfa-6-feniladamantano (PA-Ph, CAS 97739-46-3) (3,55 g, 0,012 mmoles) en THF (3 ml) se le añadió K₃PO₄ (0,181 g, 0,851 mmoles) y agua (1 ml), seguido de catalizador de tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (3,71 mg, 0,00405 mmoles). La mezcla resultante se desgasificó por medio de burbujeo con N₂ durante 20 min, y a continuación se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml), se lavó con H₃PO₄ 1 N, NaHCO₃ 10 %, NaCl al 10 %, y se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro. La mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a vacío para producir un aceite de color pardo, que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con CH₂Cl₂/MeOH 98/2. El compuesto del título se aisló en forma de un sólido incoloro (0,118 g, 54 %).

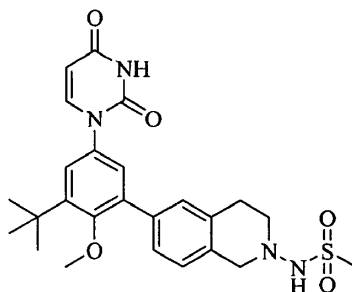
Parte H. Preparación de N-((5-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1H-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte G** (0,118 g, 0,219 mmoles) se disolvió en HCl 4 N en 1,4-dioxano (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a vacío y el residuo se suspendió en CH₂Cl₂ y se evaporó (2 x 4 ml) para producir un sólido incoloro (0,10 g, 96 %). Este sólido se disolvió en CH₂Cl₂ (1 ml) y la suspensión resultante se agitó en un baño de hielo. Se añadió trietilamina (0,059 ml, 0,422 mmoles) a la suspensión resultante en una disolución clara y a esto se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,02 ml, 0,253 mmoles). La mezcla resultante se agitó en el baño de hielo a lo largo de 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂, se lavó con H₃PO₄ 1 N, NaHCO₃ al 10 %, NaCl al 10 %, y se secó sobre Na₂SO₄(s) anhidro. El agente secante se separó mediante filtración, y el disolvente se eliminó a vacío dejando un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente de hexano:EtOAc 1:1 a 3:7. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido incoloro (64 mg, 62 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 7,30 - 7,48 (m, 3 H) 7,12 - 7,32 (m, 3 H) 5,63 (d, J = 7,72 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 2,94 - 3,08 (m, 4 H) 2,91 (s, 3 H) 2,17 -

2,38 (m, 1 H) 1,76 - 1,97 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Ejemplo**62.****Preparación****de**

5 *N*-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,43**).



10 **Parte A.** Preparación de *N*-(3-bromofenil)-2,2,2-trifluoroacetamida.

15 A una disolución de 2-(3-bromofenil)etanamina (10 g, 50,0 mmoles) en diclorometano (200 ml) a 0 °C se le añadieron 2,6-lutidina (6,40 ml, 55,0 mmoles) y a continuación anhídrido trifluoroacético (7,77 ml, 55,0 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua a 0 °C y la reacción se lavó con HCl 1 M, H₂O, y NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido de color tostado (14,7 g, 99 %).

Parte B. Preparación de 1-(6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)-2,2,2-trifluoro-etanona.

20 Al producto de la **Parte A** (14,70 g, 49,6 mmoles) y paraformaldehído (2,39 g, 80 mmoles) se le añadió una mezcla de ácido acético (81 ml) y ácido sulfúrico (53,7 ml) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó durante 60 h tiempo durante el cual ésta se convirtió en una disolución. La reacción se vertió en agua fría. La reacción se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua, NaHCO₃ sat, y salmuera. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para proporcionar el compuesto del título, contaminado con el isómero 8-bromo, en forma de un aceite incoloro (10,5 g, 67 %).

25 **Parte C.** Preparación de 6-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

30 A una disolución del producto de la **Parte B** (9,5 g, 30,8 mmoles) en metanol (231 ml) y agua (77 ml) a temperatura ambiente se le añadió carbonato de potasio (8,52 g, 61,7 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se diluyó con agua e isopropanol al 25 % en cloroformo y el pH se ajustó a 9 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo dos veces con isopropanol al 25 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el compuesto del título, contaminado con el isómero 8-bromo (6,55 g, cuantitativo).

35 **Parte D.** Preparación de 6-bromo-2-nitroso-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina.

40 A una disolución del producto de la **Parte C** (6,55 g, 30,9 mmoles) en ácido acético (61,8 ml) y ácido clorhídrico ac. 3 N (10,29 ml, 30,9 mmoles) a 0 °C se le añadió nitrito de sodio 1,9 M (20,64 ml, 39,2 mmoles) gota a gota, y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se evaporó y la reacción se diluyó con isopropanol al 25 % en cloroformo y NaHCO₃ sat. La capa acuosa se extrajo dos veces con isopropanol al 25 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título, contaminado con el isómero 8-bromo (6,97 g, 94 %).

45 **Parte E.** Preparación de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-amina.

50 A una disolución del producto de la **Parte D** (0,5 g, 2,074 mmoles) en metanol (4,15 ml) se le añadió cinc (0,542 g, 8,30 mmoles) y la reacción se enfrió a 0 °C, seguido de adición gota a gota de AcOH (4,15 ml). La reacción se templó a *ta* y la reacción se agitó durante 2,5 h. La reacción se filtró y el sólido se lavó con metanol. El producto filtrado se evaporó y el residuo se diluyó con agua e isopropanol al 25 % en cloroformo y se añadió NaHCO₃ saturado. Un sólido de color blanco se eliminó mediante filtración, y la capa acuosa se extrajo dos veces con isopropanol al 25 % en cloroformo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron para producir el compuesto del título, contaminado con el isómero 8-bromo (0,472 g, cuantitativo).

Parte F. Preparación de 6-bromo-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Una disolución del producto de la **Parte E** (0,472 g, 2,078 mmoles) en THF (20,78 ml) se enfrió a 0 °C seguido de adición de dicarbonato de di-*terc*-butilo (0,531 ml, 2,286 mmoles), y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El disolvente se eliminó a vacío, y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice (se aisló el producto menor R_f) utilizando un gradiente partiendo de diclorometano y finalizando con acetato de etilo al 10 % en diclorometano para producir el compuesto del título (49 mg, 73 %).

Parte G. Preparación de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

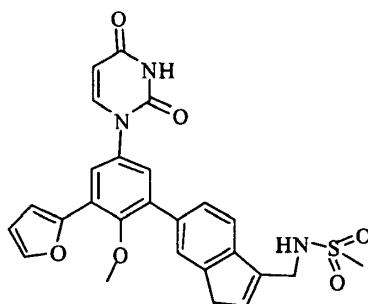
Una disolución del producto de la **Parte F** (100 mg, 0,306 mmoles), bis(pinacolato)diboro (85 mg, 0,336 mmoles), y acetato de potasio (57,3 µl, 0,917 mmoles) en 1,4-dioxano (3,0 ml) se desgasificó por medio de burbujeo con gas N₂ a lo largo de 15 min. Se añadió complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (11,18 mg, 0,015 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a 95 °C durante 16 h. La disolución enfriada se diluyó con isopropanol al 25 % en cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío. El producto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente partiendo de diclorometano y finalizando con acetato de etilo al 25 % en diclorometano para producir el compuesto del título (70 mg, 61 %).

Parte H. Preparación de 6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-ilcarbamato de *terc*-butilo.

Una mezcla del producto del **Ejemplo C** (74,8 mg, 0,187 mmoles), el producto de la **Parte G** (70 mg, 0,187 mmoles) en EtOH (1,0 ml), tolueno (1,0 ml) Na₂CO₃ ac. 1M (281 µl, 0,281 mmoles) se desgasificó por medio de burbujeo con gas N₂ a lo largo de 10 min. Se añadió complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (6,84 mg, 9,35 µmoles), y la desgasificación con N₂ prosiguió durante 5 min. La mezcla de reacción se selló y se calentó a 78 °C durante 16 h. La reacción se enfrió y se diluyó con isopropanol al 25 % en cloroformo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice, eluyendo con un gradiente partiendo de diclorometano y finalizando con acetato de etilo para producir el compuesto del título (53 mg, 54 %).

Parte I. Preparación de *N*-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1*H*)-il)metanosulfonamida.

A una disolución del producto de la **Parte H** (25 mg, 0,048 mmoles) en diclorometano (0,5 ml) a temperatura ambiente se le añadió TFA (0,5 ml) y la reacción se agitó durante 30 min, y a continuación se concentró a vacío. El residuo se diluyó con isopropanol al 25 % en cloroformo y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir un sólido (17,8 mg, 88 %). A una disolución del sólido en piridina (0,5 ml) a 0 °C se le añadió cloruro de metanosulfonilo (12,6 µl, 0,162 mmoles) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 90 min. Se añadió metanol y la reacción se agitó durante 10 min. El residuo se diluyó con isopropanol al 25 % en cloroformo y se lavó con NaHCO₃ sat. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró, y el producto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente partiendo de diclorometano y finalizando con acetato de etilo para producir el compuesto del título (11 mg, 52 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 7,76 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,11 - 7,42 (m, 5 H) 5,63 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,04 (s, 2 H) 3,28 (s, 3 H) 3,10 (d, *J* = 5,52 Hz, 2 H) 2,98 (s, 3 H) 2,90 - 3,05 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H).

Ejemplo 63. Preparación de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,65**).

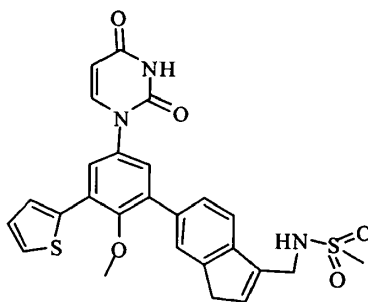
Parte A. Preparación de *N*-((6-(3-bromo-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

5 El producto del **Ejemplo 18, Parte C** (0,242 g, 0,573 mmoles) y el producto del **Ejemplo 49, Parte E** (0,200 g, 0,57 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 49, Parte F** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (0,104 g, 35 %).

Parte B. Preparación de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-2-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

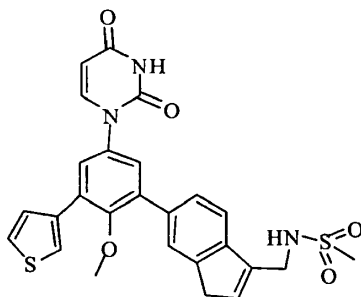
10 Una disolución del producto de la **Parte A** (25,2 mg, 0,049 mmoles) en THF-agua 3:1 v/v (1,3 ml) se combinó en un tubo de microondas a temperatura ambiente con ácido furan-2-ilborónico (6,91 mg, 0,062 mmoles) y fosfato de potasio (16,84 mg, 0,097 mmoles). A esto se le añadió dicloruro de 1,1'-bis(di-*tert*-butil-fosfino)ferroceno-paladio (1,65 mg, 2,53 μ moles). El tubo se selló y la mezcla resultante se purgó con nitrógeno durante 4 min y a continuación se calentó a lo largo de 16,5 h en un baño de aceite a 50 °C. La mezcla de reacción se repartió entre HCl diluido y acetato de etilo, y la fase orgánica se secó (MgSO₄) y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo - hexanos) para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (11,4 mg, 46 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (s, 1 H) 7,80 - 7,89 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,50 (t, *J* = 6,07 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 2,94 Hz, 1 H) 7,09 (d, *J* = 3,31 Hz, 1 H) 6,68 (dd, *J* = 3,68, 1,84 Hz, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,68 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 5,15 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,34 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

Ejemplo 64. Preparación de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-2-il)fenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,63**).



25 El producto del **Ejemplo 63, Parte A** (26,5 mg, 0,051 mmoles) se hizo reaccionar con ácido tiofen-2-ilborónico (8,3 mg, 0,065 mmoles) como se ha descrito en el **Ejemplo 63, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (8,6 mg, 32 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,47 (s, 1 H) 7,86 (d, *J* = 7,72 Hz, 2 H) 7,55 - 7,78 (m, 5 H) 7,50 (t, *J* = 6,25 Hz, 1 H) 7,38 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,16 - 7,21 (m, 1 H) 6,58 (s, 1 H) 5,69 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 4,78 Hz, 2 H) 3,48 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

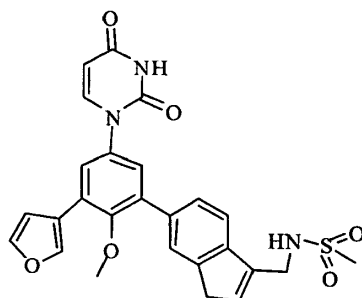
Ejemplo 65. Preparación de *N*-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-(tiofen-3-il)fenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,62**).



40 El producto del **Ejemplo 63, Parte A** (25,9 mg, 0,050 mmoles) se hizo reaccionar con ácido tiofen-3-ilborónico (8,1 mg, 0,063 mmoles) como se ha descrito en el **Ejemplo 63, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido (8,6 mg, 33 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,45 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 7,93 (d, *J* = 2,94 Hz, 1 H) 7,87 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,53 - 7,75 (m, 6 H) 7,49 (t, *J* = 6,25 Hz, 1 H) 7,39 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (dd, *J* = 7,91, 2,02 Hz, 1 H) 4,19 (d, *J* = 5,15 Hz, 2 H) 3,47 (s, 2 H) 3,21 (s, 3 H) 2,96 (s, 3 H).

45

Ejemplo 66. Preparación de
N-((6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-3-(furan-3-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,67**).

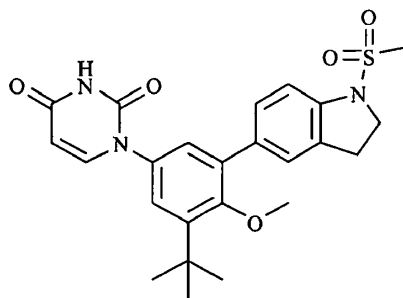


5

El producto del **Ejemplo 63, Parte A** (25,9 mg, 0,050 mmoles) se hizo reaccionar con ácido furan-3-ilborónico (7,2 mg, 0,064 mmoles) como se ha descrito en el **Ejemplo 63, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (10,6 mg, 45 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,46 (s, 1 H) 7,84 (d, $J = 8,09$ Hz, 1 H) 7,80 (t, $J = 1,84$ Hz, 1 H) 7,68 - 7,75 (m, 2 H) 7,54 - 7,64 (m, 2 H) 7,50 (t, $J = 6,07$ Hz, 1 H) 7,35 (d, $J = 2,57$ Hz, 1 H) 7,08 (d, $J = 1,47$ Hz, 1 H) 6,57 (s, 1 H) 5,68 (d, $J = 8,09$ Hz, 1 H) 3,47 (s, 2 H) 3,30 (s, 3 H) 2,96

10

Ejemplo 67. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-(metilsulfonyl)indolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,32**).



15

Parte A. Preparación de 5-bromo-1-(metilsulfonyl)indolina.

A DMF (5,0 ml) se le añadió hidruro de sodio (53 mg, 1,3 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió 5-bromoindolina (240 mg, 1,2 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió cloruro de metanosulfonylo (94 μ l, 1,2 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche, a continuación se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con $CH_3OH/CHCl_3$ al 2 % para dar el compuesto del título (202 mg, 60 %).

25

Parte B. Preparación de 1-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)indolina.

El producto de la **Parte A** (192 mg, 0,70 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título (114 mg, 51 %).

30

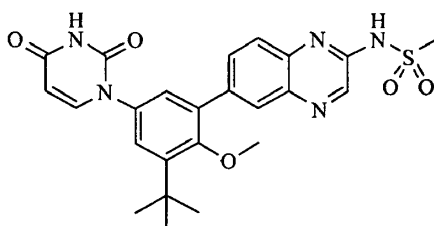
Parte C. Preparación de 1-(3-*terc*-butil-4-metoxi-5-(1-(metilsulfonyl)indolin-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

El producto del **Ejemplo C** (58 mg, 0,145 mmoles) y el producto de la **Parte B** (56,2 mg, 0,174 mmoles) se sometieron a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (12 mg, 18 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6): δ 11,40 (d, $J = 1,84$ Hz, 1 H) 7,76 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 7,53-7,67 (m, 1 H) 7,45 (s, 1 H) 7,32-7,41 (m, 2 H) 7,23 (dd, $J = 13,60, 2,57$ Hz, 2 H) 5,63 (dd, $J = 8,09, 2,21$ Hz, 1 H) 3,99 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H) 3,29 (s, 3 H) 3,18 (t, $J = 8,46$ Hz, 2 H) 3,04 (s, 3 H).

35

Ejemplo**68.****Preparación****de**

N-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,26**).



5 **Parte A.** Preparación de *N*-(4-bromo-2-nitrofenil)-3-oxobutanamida.

Una disolución de diceteno (0,32 ml, 4,15 mmoles) en tolueno (2 ml) se añadió a una disolución a 80 °C de 4-bromo-2-nitroanilina (900 mg, 4,15 mmoles) en tolueno (7 ml) y la disolución se calentó a reflujo durante 5 h. Se añadió trietilamina (0,58 ml, 4,15 mmoles) en tolueno (2 ml) y el reflujo prosiguió durante 30 min. La disolución refrigerada se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/EtOAc 2:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo (920 mg, 74 %).

15 **Parte B.** Preparación de 6-bromoquinoxalin-2(1*H*)-ona.

A una disolución de hidróxido de sodio (337 mg, 8,4 mmoles) en H₂O (2,1 ml) se añadió el producto de la **Parte A** (423 mg, 1,4 mmoles) y la agitación prosiguió a 65 °C durante 1 h. La disolución refrigerada se diluyó con H₂O (4 ml) y se añadió borohidruro de sodio (31,9 mg, 0,84 mmoles) y la agitación prosiguió a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió hielo a la disolución seguido de adición gota a gota de HCl 6 N hasta su acidulación. El sólido resultante se recogió mediante filtración, se lavó con H₂O, y se secó en un horno de vacío para producir el compuesto del título (273 mg, 86 %).

Parte C. Preparación de 6-bromo-2-cloroquinoxalina.

25 A un matraz que contenía oxocloruro de fósforo (3,4 ml, 36,5 mmoles) se le añadió el producto de la **Parte B** (255 mg, 1,1 mmoles) y la disolución se calentó a 60 °C durante la noche. La disolución se enfrió a temperatura ambiente, se vertió sobre hielo y el sólido resultante se recogió mediante filtración para producir el compuesto del título (239 mg, 87 %).

30 **Parte D.** Preparación de 6-bromo-*N*-(4-metoxibencil)quinoxalin-2-amina.

A una disolución del producto de la **Parte C** (2,8 g, 11,5 mmoles) en etanol (58 ml) se le añadió (4-metoxifenil)metanamina (7,5 ml, 57,5 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 20 % para producir el compuesto del título (1,97 g, 50 %).

Parte E. Preparación de *N*-(4-metoxibencil)-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-ilo)quinoxalin-2-amina.

40 El producto de la **Parte D** (500 mg, 1,45 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título (378 mg, 66 %).

Parte**F.****Preparación****de**

1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(2-(4-metoxibencilamino)quinoxalin-6-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

45 El producto de la **Parte E** (133 mg, 0,34 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título (125 mg, 82 %).

Parte**G.****Preparación****de**

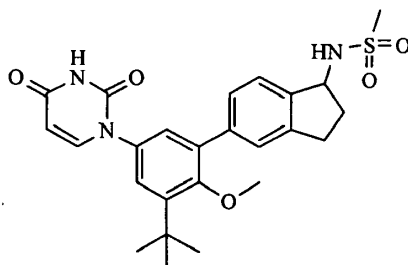
50 *N*-(6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)quinoxalin-2-il)metanosulfonamida.

A una disolución del producto de la **Parte F** (87 mg, 0,16 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,6 ml) y H₂O (0,07 ml) se le añadió DDQ (40,4 mg, 0,18 mmoles) y se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 1 h. La disolución se filtró a través de Celite y el sólido de color oscuro recogido sobre Celite se disolvió en 5 ml de CH₃OH. La disolución en metanol se filtró, el disolvente se eliminó a vacío y el intermedio bruto se disolvió en piridina (0,6 ml). Se añadió cloruro de metanosulfonilo (11 µl, 0,14 mmoles) y la disolución se calentó a 60 °C durante la noche. La disolución refrigerada se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH/CHCl₃ 2 % para producir el compuesto del título (7,7 mg, 12 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,42 (s, 1 H) 8,29 (s, 1 H) 8,13 (s, 1 H) 7,88 (d, 1 H) 7,54 (s, 1 H) 7,19-7,43 (m, 4 H) 5,83 (dd, *J* = 7,91, 2,39 Hz, 1H) 3,32 (s, 3 H) 3,27

(s, 3 H) 1,46 (s, 9 H).

Ejemplo**69.****Preparación****de**

5 *N*-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,44**).

**Parte A.** Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ol.

10 Una suspensión de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (2,07 g, 9,81 mmoles) en etanol (49 ml) se trató con el borohidruro de sodio (186 mg, 4,90 mmoles) todo de una vez. Al cabo de unos pocos minutos, la disolución se templó ligeramente y todos los sólidos se disolvieron. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla se concentró a vacío hasta eliminar el etanol. La goma obtenida se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se extrajo con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (2 x) y una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na₂SO₄) y la concentración a vacío proporcionó el compuesto del título (3,05 g, 98 %) en forma de un aceite incoloro, que cristalizó después de bombear a alto vacío.

Parte B. Preparación de 1-azido-5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno.

20 Una disolución del producto de la **Parte A** (1,01 g, 4,73 mmoles) en tolueno (8,1 ml) se trató con la difenilfosforilazida (1,23 ml, 1,56 g, 5,67 mmoles) seguido de refrigeración a 0 °C. La disolución se trató gota a gota con DBU (855 µl, 863 mg, 5,67 mmoles) seguido de agitación a 0 °C durante 2 h, y templando a continuación a temperatura ambiente durante 48 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y se extrajo con agua y una disolución de ácido cítrico 1 M, y a continuación con una disolución saturada de cloruro de sodio. El secado (Na₂SO₄) y la concentración a vacío proporcionó un aceite de color pardo, que se purificó por medio de cromatografía instantánea, eluyendo con acetato de etilo al 5-50 % en hexanos. Estos procedimientos proporcionaron el compuesto del título (889 mg, 79 %) en forma de un aceite de color amarillo claro.

Parte C. Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-amina.

30 A una disolución a -15 °C de hidruro de litio y aluminio 1M en THF (0,84 ml, 0,84 mmoles) en THF (0,88 ml) se le añadió gota a gota una disolución del producto de la **Parte B** (200 mg, 0,84 mmoles) y la disolución se templó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La disolución se enfrió a -10 °C y se le añadió gota a gota THF:H₂O 4:1 (0,5 ml). La disolución se agitó a temperatura ambiente durante 4 h, se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a vacío para producir el compuesto del título (151 mg, 85 %).

Parte D. Preparación de *N*-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanosulfonamida.

40 A una disolución del producto de la **Parte C** (150 mg, 0,71 mmoles) en piridina (3,5 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (61 µl, 0,78 mmoles) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La disolución se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano 20 % para producir el compuesto del título (111 mg, 54 %).

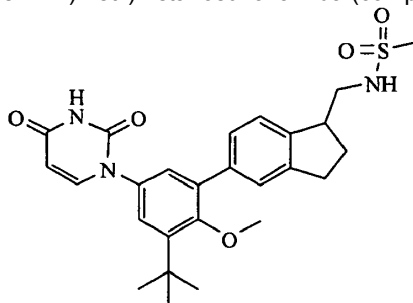
Parte**E.****Preparación****de**

45 *N*-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metanosulfonamida.

50 El producto de la **Parte D** (109 mg, 0,38 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** y **Parte C** para producir el compuesto del título (39 mg, 60 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 7,77 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,58 (d, *J* = 8,82 Hz, 1 H) 7,39-7,48 (m, 3 H) 7,27 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,19-7,23 (m, 1 H) 5,63 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 4,86 (c, *J* = 7,97 Hz, 1 H) 3,27 (s, 3 H) 3,04 (s, 3 H) 2,90-3,01 (m, 1 H) 2,71-2,90 (m, 1 H) 2,52-2,62 (m, 1 H) 1,85-1,98 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

55

Ejemplo 70. Preparación de *N*-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,17**).



5 **Parte A.** Preparación de (*E*)-5-bromo-1-(metoximetileno)-2,3-dihidro-1*H*-indeno.

A una suspensión de cloruro de (metoximetil)trifenilfosfonio (39,7 g, 116 mmoles) en THF (210 ml) a -20 °C se le añadió gota a gota t-butoxido de potasio 1 M (95 ml, 95 mmoles) y la disolución se agitó a -20 °C durante 20 min. A esta disolución se le añadió gota a gota una disolución de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-ona (10,0 g, 47,4 mmoles) en THF (230 ml) y agitación prosiguió a -20 °C durante 30 min, a continuación se templó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La disolución se filtró a través de Celite y el producto filtrado se concentró a vacío para producir un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en un cartucho de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/hexano para producir el compuesto del título (10,56 g, 93 %).

15 **Parte B.** Preparación de 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carbaldehído.

A una disolución del producto de la **Parte A** (1,44 g, 6,0 mmoles) en CH₂Cl₂ (30 ml) a -78 °C se le añadió gota a gota tribromuro de boro 1 M en CH₂Cl₂ (13,8 ml, 13,8 mmoles) y agitación prosiguió a -78 °C durante 4 h. La disolución se vertió en una mezcla de bicarbonato de sodio saturada con hielo y se agitó vigorosamente. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (2x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 10 % para producir el compuesto del título (604 mg, 45 %).

25 **Parte C.** Preparación de 1-(5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)-*N*-(4-metoxibencil)-metanamina.

A una disolución del producto de la **Parte B** (300 mg, 1,3 mmoles) en CH₃OH (18,5 ml) se le añadió 4-metoxibencilamina (0,17 ml, 1,3 mmoles) y decaborano (49 mg, 0,4 mmoles) y la agitación prosiguió a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH/CHCl₃ al 3 % para producir el compuesto del título (264 mg, 57 %).

30 **Parte D.** Preparación de *N*-((5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

A una disolución del producto de la **Parte C** (88 mg, 0,25 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,0 ml) se le añadió trietilamina (39 µl, 0,28 mmoles) y cloruro de metanosulfonilo (22 µl, 0,28 mmoles) y agitación prosiguió a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano para producir el compuesto del título (55 mg, 51 %).

40 **Parte E.** Preparación de *N*-((5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

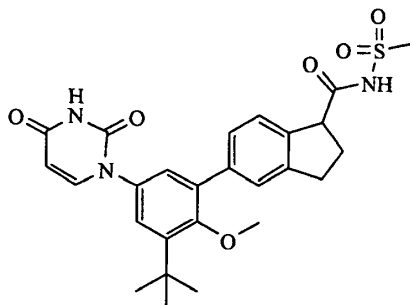
El producto de la **Parte D** (1,15 g, 2,71 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título (840 mg, 66 %).

45 **Parte F.** Preparación de *N*-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida.

50 El producto de la **Parte E** (840 mg, 2,1 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** y la sustancia aislada (1,28 g, 2,07 mmoles) se disolvió en CH₂Cl₂ (10 ml) y se añadió lentamente ácido trifluoroacético (10 ml). Después de la agitación a temperatura ambiente durante 1 h, el disolvente se concentró a vacío y el producto bruto se suspendió en NaHCO₃ al 10 %, se extrajo con CH₂Cl₂ (3x), los extractos orgánicos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y el disolvente se concentró a vacío para proporcionar un producto bruto que se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₃OH/CHCl₃ al 2 % para producir el compuesto del título (0,84 g, 81 %). RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,39 (s, 1 H) 7,77 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,29-7,59 (m, 3 H) 7,25 (d, *J* =

2,94 Hz, 1 H) 7,10-7,22 (m, 2 H) 5,63 (dd, $J = 7,72, 1,84$ Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 3,26 (s, 2 H) 3,23-3,40 (m, 1 H) 2,89 (s, 3 H) 2,71-3,09 (m, 2 H) 2,14-2,32 (m, 1 H) 1,75-1,95 (m, 1 H) 1,40 (s, 9 H).

Ejemplo 71. Preparación de
5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida (compuesto **IB-L0-234**).



Parte A. Preparación de ácido 5-bromo-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxílico.

10 A una disolución del producto del **Ejemplo 70, Parte B** (300 mg, 1,3 mmoles) y 2-metil-2-penteno (8 ml) en *tert*-butanol (32 ml) se le añadió una disolución de clorito de sodio (1,36 g, 0,12 mmoles) en H₂O (12 ml) que contenía dihidrogenofosfato de sodio (1,07 g, 8,9 mmoles) y la mezcla se agitó vigorosamente durante 20 min a temperatura ambiente. Los disolventes se concentraron a vacío y el residuo se diluyó con H₂O, se extrajo con EtOAc (3x), los extractos se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título (180 mg, 56 %).

Parte B. Preparación de 5-bromo-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

20 A una disolución del producto de la **Parte A** (100 mg, 0,42 mmoles) en CH₂Cl₂ (1,7 ml) se le añadió carbonildimidazol (67,3 mg, 0,42 mmoles) y la reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se añadieron metanosulfonamida (39,5 mg, 0,42 mmoles) y DBU (62,5 mg, 0,42 mmoles) y la agitación prosiguió a temperatura ambiente durante 2 h. La disolución se diluyó con CH₂Cl₂, se lavó con HCl 1 N, salmuera, se secó (Na₂SO₄), se concentró a vacío y el producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc/hexano al 20 % para producir el compuesto del título (121 mg, 92 %).

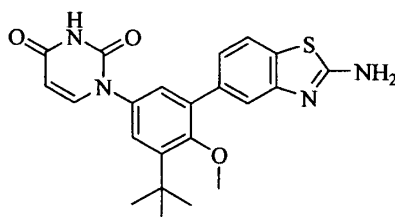
Parte C. Preparación de
N-(metilsulfonyl)-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

30 El producto de la **Parte B** (159 mg, 0,5 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título (144 mg, 79 %).

Parte D. Preparación de
5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-*N*-(metilsulfonyl)-2,3-dihidro-1*H*-indeno-1-carboxamida.

40 El producto de la **Parte C** (134 mg, 0,34 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para el **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título (14 mg, 8 %). RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,11 (m, 1 H) 7,08-7,57 (m, 7 H) 5,80 (dd, $J = 7,91, 2,39$ Hz, 1 H) 4,07 (dd, $J = 9,01, 6,07$ Hz, 1 H) 3,33 (s, 3 H) 3,08 (s, 3 H) 2,91-3,22 (m, 1 H) 2,35-2,74 (m, 1 H) 1,44 (s, 9 H) 1,17-1,34 (m, 1 H) 0,60-1,00 (m, 1 H).

Ejemplo 72. Preparación de 1-(3-(2-aminobenzo[*d*]tiazol-6-il)-5-*tert*-butil-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,39**).

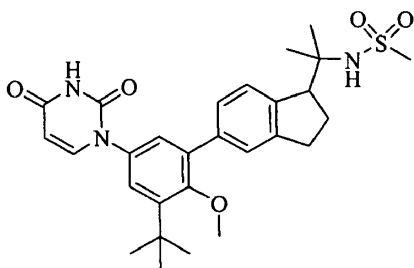


45 El compuesto del título se preparó utilizando los procedimientos descritos para la preparación de **Ejemplo 53**, sustituyendo 5-bromo[*d*]tiazol-2-amina por 6-bromobenzo[*d*]tiazol-2-amina. RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,40 (d, J

= 1,84 Hz, 1 H) 8,40 (s, 2 H) 7,84 (d, $J = 8,09$ Hz, 1H) 7,78 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 7,54 (d, $J = 1,47$ Hz, 1H) 7,27 - 7,32 (m, 3 H) 5,64 (dd, $J = 8,09, 2,21$ Hz, 1H) 3,27 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo**73.****Preparación****de**

5 *N*-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,29**).

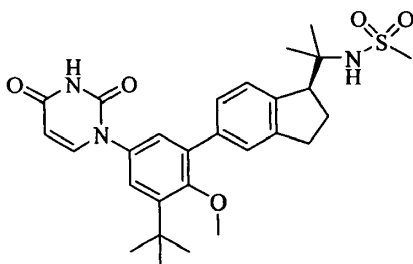


10 A una disolución del producto del **Ejemplo 45, Parte D** (20 mg, 0,038 mmoles) en benceno:MeOH 1:1 (0,6 ml) se le añadió óxido de platino(IV) (1 mg). La mezcla resultante se agitó en 1 atm de H₂ a temperatura ambiente durante 1 h, y a continuación se filtró a través de celite, y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 3 % en CHCl₃ como eluyente para producir el

15 compuesto del título en forma de un sólido (14 mg, 70 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,39 (s, 1H) 7,77 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 7,58 (d, $J = 8,09$ Hz, 1 H) 7,28 - 7,38 (m, 2 H) 7,21 - 7,26 (m, 2 H) 7,07 (s, 1H) 5,63 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 3,61 (dd, $J = 8,64, 5,33$ Hz, 1 H) 3,25 (s, 3 H) 3,00 (s, 3 H) 2,75 - 2,98 (m, 2 H) 1,97 - 2,21 (m, 2 H) 1,40 (s, 9 H) 1,24 (d, $J = 8,46$ Hz, 6 H).

Ejemplo**74.****Preparación****de**

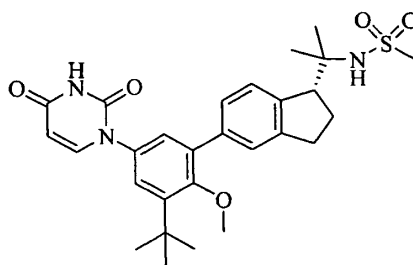
20 (S)-*N*-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,22**).



25 El producto del **Ejemplo 73** (10 mg) se sometió a cromatografía quiral (Columna Chiralpak AD-H; eluyendo con 2-PrOH:hexanos 1:3 (TFA al 0,1 %)). El aislamiento del producto que eluyó en primer lugar produjo el compuesto del título (4,4 mg). RMN H¹ idéntico al del producto del **Ejemplo 103**,

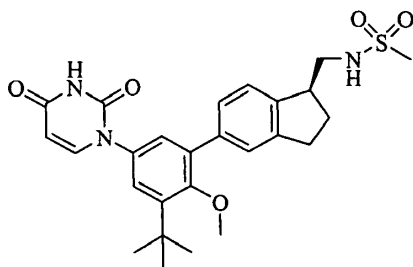
Ejemplo**75.****Preparación****de**

30 (*R*)-*N*-(2-(5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)propan-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,37**).



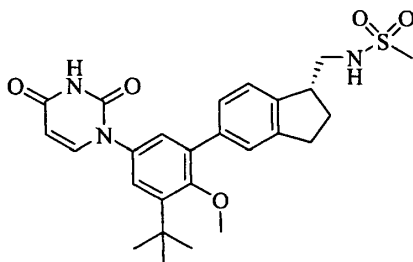
35 El producto del **Ejemplo 73** (10 mg) se sometió a cromatografía quiral (Columna Chiralpak AD-H; eluyendo con 2-PrOH:hexanos 1:3 (TFA al 0,1 %)). El aislamiento del componente que eluyó en último lugar produjo el compuesto del título (4,2 mg). RMN H¹ idéntico al del producto del **Ejemplo 73**,

Ejemplo 76. Preparación de (S)-N-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,9**).



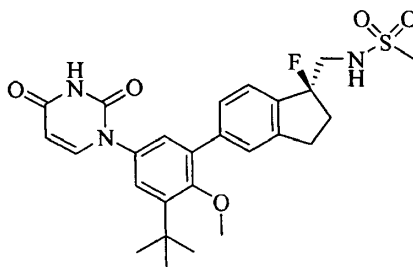
5 El producto del **Ejemplo 70, Parte F** (20 mg) se sometió a cromatografía quiral (Columna Chiralpak AD-H; eluyendo con 2-PrOH:hexanos 1:4 (TFA al 0,1 %)). El aislamiento del producto que eluyó en primer lugar produjo el compuesto del título (5,3 mg). RMN H^1 idéntico al del producto del **Ejemplo 70, Parte F**.

10 **Ejemplo 77. Preparación de** (*R*)-N-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,15**).



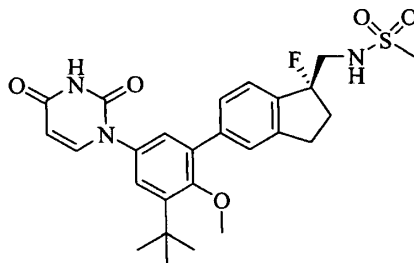
15 El producto del **Ejemplo 70, Parte F** (20 mg) se sometió a cromatografía quiral (Columna Chiralpak AD-H; eluyendo con 2-PrOH:hexanos 1:4 (TFA al 0,1 %)). El aislamiento del componente que eluyó en último lugar produjo el compuesto del título (5,7 mg). RMN H^1 idéntico al del producto del **Ejemplo 70, Parte F**.

20 **Ejemplo 78. Preparación de** (*S*)-N-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,20**).



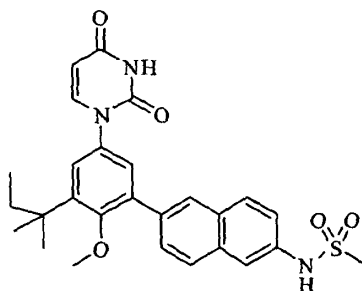
25 El producto del **Ejemplo 61, Parte H** se sometió a las condiciones descritas en **Ejemplo 74** para producir el compuesto del título. RMN H^1 idéntico al del producto del **Ejemplo 61, Parte H**.

Ejemplo 79. **Preparación** de *(R)*-*N*-((5-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1-fluoro-2,3-dihidro-1*H*-inden-1-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,10**).



5 El producto del **Ejemplo 61, Parte H** se sometió a las condiciones descritas en **Ejemplo 104** para producir el compuesto del título. RMN H^1 idéntico al del producto del **Ejemplo 61, Parte H**.

10 **Ejemplo** 80. **Preparación** de *N*-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-*tert*-pentilfenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,52**).



15 **Parte A.** Preparación de 1-(3-*tert*-butil-5-yodo-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona.

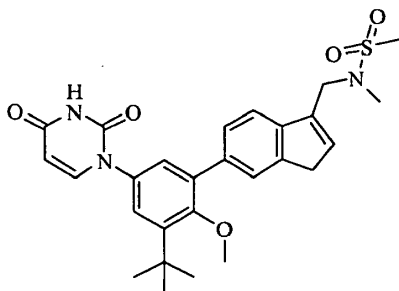
Se hizo reaccionar 2-*tert*-amilfenol (5,0 g, 30 mmoles) de acuerdo con el procedimiento del **Ejemplo C, Parte A, Parte B,** y **Parte C** para proporcionar el producto del título en forma de un sólido incoloro (6,7 g, rendimiento total 56 % durante 3 etapas).

20 **Parte B.** **Preparación** de *N*-(6-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-3-*tert*-pentilfenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.

25 El producto de la **Parte A** (100 mg, 0,241 mmoles), el producto del **Ejemplo 2A, Parte B** (92 mg, 0,266 mmoles), carbonato de sodio (38,4 mg, 0,362 mmoles) y complejo en diclorometano de dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (9,9 mg, 0,012 mmoles) se disolvieron en una mezcla disolvente de tolueno (4 ml) y etanol (4 ml) que se purgó con nitrógeno a lo largo de 10 min, a continuación la mezcla se calentó a 85 °C durante 18 h. A la disolución se le añadió a continuación CH_2Cl_2 (20 ml) seguido de HCl acuoso 1 N (10 ml), la capa orgánica se separó en gel de sílice 3-mercaptopropilo (100 mg) y se añadió sulfato de magnesio. La disolución se
30 concentró y se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice utilizando MeOH al 3 % en CH_2Cl_2 como eluyente para proporcionar el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (71 mg, 58 %). RMN H^1 (300 MHz, $DMSO-d_6$): δ 11,41(s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (t, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,79 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,73(d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,69(dd, $J = 8,8, 1,6$ Hz, 1H), 7,42 (dd, $J = 8,8, 2,2$ Hz, 1 H), 7,37 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 7,25 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H), 5,65 (dd, $J = 8,1, 1,6$ Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,84 (m, 2H), 1,38 (s, 6H), 0,73 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H).

35

Ejemplo 81. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,16**).



5

Parte A. Preparación de *N*-metil-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-1*H*-inden-3-il)metil)metanosulfonamida.

A una disolución del producto del **Ejemplo 49, Parte E** (210 mg, 0,60 mmoles) en THF anhidro (5 ml) se le añadió una disolución 1,0 M de bis(trimetilsilil)amiduro de litio en tolueno (0,60 ml, 0,60 mmoles), y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 5 min. Se añadió yodometano (0,075 ml, 1,20 mmoles) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h, y se repartió entre acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó con sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con un gradiente de acetato de etilo en hexano (10 % a 25 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (125 mg, 57 %).

15

Parte B. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-inden-3-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida.

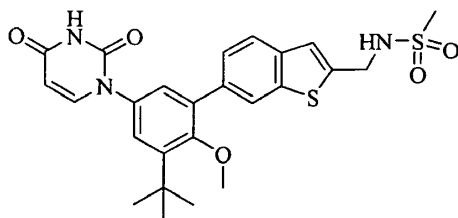
20

Una mezcla del producto del **Ejemplo C** (60,0 mg, 0,15 mmoles), el producto de **Parte A** (54,5 mg, 0,15 mmoles), fosfato de potasio (66,9 mg, 0,315 mmoles), PA-Ph (CAS 97739-46-3, 1,32 mg, 4,5 μ moles) y tris(dibencilidena)acetato de paladio(0) (1,37 mg, 1,5 μ moles) en tetrahidrofurano (3,0 ml) y agua (1,0 ml) se purgó con N_2 durante 30 min. La mezcla se agitó a 50 °C durante 2 h, y a continuación se repartió entre acetato de etilo y HCl 1 M. La capa orgánica se lavó con bicarbonato de sodio saturado, salmuera, se secó con sulfato de sodio, y se filtró. El producto filtrado se trató con gel de sílice funcionalizado con 3-mercaptopropilo, se filtró a través de celite y se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice de fase inversa C-18 utilizando un gradiente de disolvente de acetonitrilo al 10-100 % en agua (TFA al 0,1 %) para producir el compuesto del título en forma de un sólido (19 mg, 24 %). RMN H^1 (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,40 (d, $J = 1,84$ Hz, 1 H) 7,78 (d, $J = 7,72$ Hz, 1 H) 7,65 (m, 2 H) 7,49 (dd, $J = 7,72, 1,47$ Hz, 1 H) 7,26 (m, 2,57 Hz, 2 H) 6,63 (s, 1 H) 5,64 (dd, $J = 7,72, 2,21$ Hz, 1 H) 4,26 (s, 2 H) 3,51 (s, 2 H) 3,26 (s, 3 H) 3,01 (s, 3 H) 2,72 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

30

Ejemplo 82. Preparación de *N*-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,40**).

35



Parte A. Preparación de 6-bromobenzo[*b*]tiofeno-2-carboxilato de etilo.

A una disolución de 4-bromo-2-fluorobenzaldehído (1,02 g, 4,83 mmoles) en DMSO (4 ml), se le añadió 2-mercaptoacetato de etilo (0,58 ml, 5,31 mmoles), seguido de Et_3N (1,35 ml, 9,65 mmoles), y la mezcla se calentó a 80 °C durante 3 h. La mezcla de color oscuro resultante se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NaCl al 10 %, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso de color amarillo claro (1,29 g, 94 %).

45

Parte B. Preparación de (6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metanol.

A una disolución del producto de la **Parte A** (0,82 g, 2,88 mmoles) en Et₂O (20 ml) a 0 °C se le añadió una disolución 1 M de hidruro de litio y aluminio en Et₂O (3,165 ml, 3,16 mmoles) gota a gota, y la suspensión resultante se agitó entre 5-10 °C durante 1 h. La suspensión se trató con 0,3 ml de H₂O, 0,3 ml de NaOH ac. al 15 %, 0,7 ml de H₂O, se agitó durante 30 min, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,58 g, 83 %).

Parte C. Preparación de 6-bromo-2-(bromometil)benzo[b]tiofeno.

Una mezcla del producto de la **Parte B** (85 mg, 0,35 mmoles), *N*-bromosuccinimida (74 mg, 0,413 mmoles) y trifetilfosfina (106 mg, 0,403 mmoles) en CH₂Cl₂ (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml de CH₂Cl₂, se lavó con agua, NaHCO₃ al 10 % y NaCl al 10 %, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío. El residuo se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano:EtOAc 9:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (96 mg, 89 %).

Parte D. Preparación de *N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

A una disolución de (4-metoxifenil)metanamina (1,317 g, 9,60 mmoles) en CH₂CH (10 ml) se le añadió cloruro de metanosulfonilo (0,34 ml, 4,36 mmoles) gota a gota. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se diluyó con 50 ml CH₂Cl₂ se lavó con H₃PO₄, NaCl al 10 %, se secó sobre MgSO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido de color blanco (0,84 g, 89 %).

Parte E. Preparación de *N*-((6-bromobenzo[b]tiofen-2-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)-metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte D** (0,223 g, 1,037 mmoles) en EtOH (2 ml) y NaOH 1,0 M (1,1 ml, 1,1 mmoles) se añadió a una suspensión que contenía el producto de la **Parte C** (0,317 g, 1,037 mmoles) en EtOH (4 ml). La suspensión resultante se calentó a reflujo a lo largo de 1 h, y a continuación se concentró a vacío para producir un sólido pastoso. El residuo se repartió entre 40 ml de agua y 40 ml de EtOAc. La capa orgánica se lavó con H₃PO₄ 1 N, NaHCO₃ al 10 %, NaCl al 10 %, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtró y se concentró a vacío dejando un aceite de color amarillo. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂ para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,15 g, 33 %).

Parte F. Preparación de *N*-(4-metoxibencil)-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[b]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte E** (0,15 g, 0,34 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para la preparación de **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (0,121 g, 73 %).

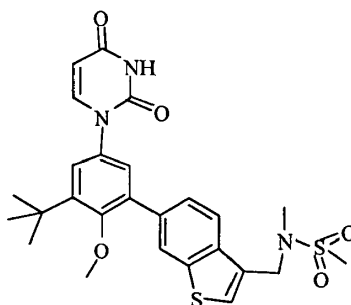
Parte G. Preparación de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)-*N*-(4-metoxibencil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte F** (24 mg, 0,049 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para la preparación de **Ejemplo 42, Parte C** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (20 mg, 65 %).

Parte H. Preparación de *N*-((6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[b]tiofen-2-il)metil)metanosulfonamida.

Una disolución del producto de la **Parte G** (14 mg, 0,022 mmoles) en CH₂Cl₂ (0,3 ml) y TFA (0,3 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y a continuación se concentró a vacío. El residuo se repartió entre 10 ml CH₂Cl₂ y 2 ml de NaHCO₃ ac. al 10 % y la capa orgánica se concentró a vacío. El producto bruto se purificó por medio de cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂:MeOH 99:1 para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (5 mg, 44 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,40 (s, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,82 - 7,97 (m, 3 H) 7,79 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 7,47 - 7,63 (m, 1 H) 7,40 (s, 1 H) 7,26 - 7,34 (m, 1 H) 5,64 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,48 (d, *J* = 5,88 Hz, 2 H) 3,23 (s, 3 H) 2,95 (s, 3 H) 1,41 (s, 9 H).

Ejemplo **83.** **Preparación** **de**
N-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,21**).



5

Parte A. Preparación de *N*-((6-bromobenzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida.

Una mezcla del producto del **Ejemplo 46, Parte D** (0,100 g, 0,382 mmoles), *N*-metilmetanosulfonamida (45,9 mg, 0,421 mmoles) y carbonato de potasio (0,127 g, 0,918 mmoles) en *N,N*-dimetilacetamida (5 ml). La mezcla se agitó a 80 °C durante 11 h, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre dietiléter y agua (3x), se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a vacío para producir el compuesto del título en forma de un sólido ceroso incoloro (0,128 g, cuant.).

Parte B. Preparación de *N*-metil-*N*-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida.

El producto de la **Parte A** (0,128 g, 0,382 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para la preparación de **Ejemplo 42, Parte B** para producir el compuesto del título en forma de un sólido cristalino, incoloro (0,120 g, 82 %).

20

Parte **C.** **Preparación** **de**
N-((6-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)-*N*-metilmetanosulfonamida.

El producto de la **Parte B** (50,6 mg, 0,133 mmoles) se sometió a las condiciones descritas para la preparación de **Ejemplo 49, Parte F** para producir el compuesto del título en forma de un sólido incoloro (61,5 mg, 88 %). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11,41 (s, 1 H) 8,17 (d, *J* = 1,47 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,74-7,85 (m, 2 H) 7,63 (dd, *J* = 8,46, 1,47 Hz, 1 H) 7,29 - 7,36 (m, 2 H) 5,65 (d, *J* = 7,72 Hz, 1 H) 4,52 (s, 2 H) 3,24 (s, 3 H) 3,03 (s, 3 H) 2,70 (s, 3 H) 1,42 (s, 9 H).

25

Los siguientes compuestos se prepararon utilizando la discusión anterior:

30

N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxotetrahidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-5-il)-*N*-(metilsulfonil)metanosulfonamida (compuesto **IA-L0-2,10**) RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,45 (s, 9 H) 2,73 (t, *J* = 6,62 Hz, 2 H) 3,48 (s, 3 H) 3,56 (s, 6 H) 3,83 (t, *J* = 6,80 Hz, 2 H) 4,05 (s, 1 H) 7,38 (dd, *J* = 8,46, 1,84 Hz, 1 H) 7,46 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,71 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 7,76 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,82 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 10,41 (s, 1 H)

35

N-((6-(3-*tert*-butil-2-cloro-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)fenil)benzo[*b*]tiofen-3-il)metil)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,35**). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,52 (s, 9 H) 2,95 (s, 3 H) 4,44 (d, *J* = 5,88 Hz, 2 H) 5,68 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 7,40 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J* = 8,09, 1,47 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J* = 2,57 Hz, 1 H) 7,62 (t, *J* = 6,07 Hz, 1 H) 7,72 (s, 1 H) 7,83 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 8,01 (m, 2 H) 11,46 (s, 1 H).

40

1-(3-*tert*-butil-5-(2-clorobenzo[*d*]tiazol-6-il)-4-metoxifenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,38**). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*D*₆) δ ppm 1,41 (s, 9 H) 3,24 (s, 3 H) 5,65 (dd, *J* = 8,09, 2,21 Hz, 1 H) 7,34 (s, 2 H) 7,73 (dd, *J* = 8,64, 1,65 Hz, 1 H) 7,79 (d, *J* = 8,09 Hz, 1 H) 8,07 (d, *J* = 8,46 Hz, 1 H) 8,30 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H) 11,42 (d, *J* = 1,84 Hz, 1 H)

45

N-(2-(3-*tert*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxifenil)quinolin-6-il)metanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,48**).

1-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-(1-oxo-2,3-dihidro-1*H*-inden-5-il)fenil)pirimidino-2,4(1*H*,3*H*)-diona (compuesto **IB-L0-2,50**).

50

N,N'-(6,6'-(5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2*H*)-il)-2-metoxi-1,3-fenilen)bis(naftaleno-6,2-diil))dimetanosulfonamida (compuesto **IB-L0-2,76**). RMN H¹ (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 3,08 (s, 6 H) 3,13 (s, 3 H) 5,72 (d, *J* = 8,18 Hz, 1 H) 7,43 (dd, *J* = 8,46, 1,84 Hz, 2 H) 7,59 (s, 2 H) 7,79 (m, 4 H) 7,96 (m, 5 H) 8,14 (s, 2 H) 10,05 (s, 2 H) 11,48 (s, 1 H).

55

Análisis de Inhibición de la Polimerasa de VHC

Se incubaron diluciones seriadas 2:1 (análisis de inhibición fraccionada) o un intervalo más estrecho de diluciones que abarcaba la CI_{50} del inhibidor (análisis de unión estrecha) de los inhibidores con Tris-Cl 20 mM pH 7,4, $MnCl_2$ 2 mM, ditioneitol 1 mM, etilendiamina de ácido tetraacético 1 mM (EDTA), GTP de 60 a 125 μM y $\Delta 21$ NS5B de 20 a 50 nM (Cepa 1B de VHC (BK, Número de acceso Genbank M58335, o H77, Número de acceso Genbank AF011751)) a lo largo de 15 min a temperatura ambiente. La reacción se inició por medio de la adición de CTP 20 μM , ATP 20 μM , 3H -UTP 1 μM (10 mCi/ μmol), molde de ARN 5 nM y 0,1 U/ μl de inhibidor de ARNasa (RNasin, Promega), y se dejó que prosiguiera durante 2 a 4 h a temperatura ambiente. El volumen de reacción fue de 50 μl . La reacción se terminó por medio de la adición de 1 volumen de espermina 4 mM en Tris-Cl 10 mM pH 8,0, EDTA 1 mM. Después de la incubación durante al menos 15 min a temperatura ambiente, el ARN precipitado se capturó mediante filtración a través de un filtro GF/B (Millipore) en un formato de 96 pocillos. La placa del filtro se lavó tres veces con 200 μl cada vez de espermina 2 mM, Tris-Cl 10 mM pH 8,0, EDTA 1 mM, y 2 veces con etanol. Después de secar al aire, se añadieron a cada pocillo 30 μl de cóctel de centelleo Microscint 20 (Packard), y las cpm retenidas se determinaron mediante recuento de centelleo. Los valores de CI_{50} se calcularon por medio de una ecuación de regresión no lineal de dos variables utilizando una muestra de control no inhibida y una muestra de control completamente inhibida para determinar el mínimo y el máximo de la curva. Los análisis de unión estrecha se realizaron sobre los compuestos que mostraban valores de CI_{50} menores de 0,005 μM en el análisis de inhibición fraccionada con el fin de medir más precisamente los valores de CI_{50} . Las cpm retenidas se trazaron frente a la concentración de inhibidor y se ajustaron a la ecuación 1 utilizando regresión no lineal (ref. 1) para obtener los valores de CI_{50} :

$$Cpm\ retenidas = A[\sqrt{(CI_{50} + I_t - E_t)^2 + 4 * CI_{50} * E_t} - (CI_{50} + I_t - E_t)] \quad (ec. 1)$$

donde A = $V_{max}[S]/2(K_m + [S])$; I_t = concentración total de inhibidor y E_t = concentración activa total de enzima.

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,

La secuencia del ARN molde utilizado fue: 5'-GGGCGAAUUG GGCCUCUAG AUGCAUGCUC GAGCGGCCGC CAGUGUGAUG GAUAUCUGCA GAAUUCGCC UUGGUGGCUC CAUCUUAGCC CUAGUCACGG CUAGCUGUGA AAGGUCCGUG AGCCGCUUGA CUGCAGAGAG UGCUGAUACU GGCCUCUCUG CAGAUCAAGUC-3'

Cuando se sometieron a ensayo por medio del método anterior, los compuestos de esta invención inhibieron la polimerasa de VHC 1A y/o 1B. La leyenda de la tabla de más abajo es la siguiente: A -- $CI_{50} \leq 0,01 \mu M$; B -- $0,1 \mu M \geq CI_{50} > 0,01 \mu M$; C -- $1 \mu M \geq CI_{50} > 0,1 \mu M$; y D -- $CI_{50} > 1 \mu M$; ND - no determinada.

Tabla CI_{50}

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
			IA-LO-2,1	C	C
IA-LO-2,2	B	B	IA-LO-2,3	C	C
IA-LO-2,4	B	B	IA-LO-2,5	C	C
IA-LO-2,6	C	C	IA-LO-2,7	C	C
IA-LO-2,8	B	B	IA-LO-2,9	A	A
IA-LO-2,10	D	D	IB-L0-2.1	C	C
IB-L0-2.2	C	C	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	A	A	IB-L0-2.5	B	B
IB-L0-2.6	B	B	IB-L0-2.7	B	B
IB-L0-2.8	B	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	B	IB-L0-2.11	A	A
IB-L0-2.12	A	B	IB-L0-2.13	A	B
IB-L0-2.14	A	A	IB-L0-2.15	A	B
IB-L0-2.16	A	B	IB-L0-2.17	A	B
IB-L0-2.18	A	B	IB-L0-2.19	A	B
IB-L0-2.20	A	B	IB-L0-2.21	B	B
IB-L0-2.22	B	B	IB-L0-2.23	B	A
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	B	B
IB-L0-2.26	B	B	IB-L0-2.27	B	B
IB-L0-2.28	B	B	IB-L0-2.29	B	B
IB-L0-230	B	B	IB-L0-2.31	B	B
IB-L0-2.32	B	B	IB-L0-2.33	B	B
IB-L0-2.34	B	B	IB-L0-235	B	B
IB-L0-2.36	B	C	IB-L0-2.37	C	C
IB-L0-2.38	C	B	IB-L0-2.39	C	C

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
IB-L0-2.40	C	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	C	C
IB-L0-2.44	C	C	IB-L0-2.45	C	C
IB-L0-2.46	C	C	IB-L0-2.47	D	D
IB-L0-2.48	D	D	IB-L0-2.49	D	D
IB-L0-2.50	B	B	IB-L0-2.51	A	B
IB-L0-2.52	A	B	IB-L0-2.53	A	B
IB-L0-2.54	A	B	IB-L0-2.55	A	B
IE-LO-2.56	A	B	IB-L0-2.57	A	B
IB-L0-2.58	A	B	IB-L0-2.59	A	B
IB-L0-2.60	A	B	IB-L0-2.61	A	B
IB-L0-2.62	B	B	IB-L0-2.63	B	B
IB-L0-2.64	B	B	IB-L0-2.65	B	A
IB-L0-2.66	B	B	IB-L0-2.67	B	B
IB-L0-2.68	B	B	IB-L0-2.69	B	B
IB-L0-2.70	B	C	IB-L0-2.71	C	C
IB-L0-2.72	C	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	C	C	IB-L0-2.75	C	D
IB-L0-2.76	C	D	IB-L0-2.77	D	D
IB-L0-2.78	D	D	IB-L0-2.79	B	B

Análisis con Replicón de Polimerasa de VHC

- Se utilizaron dos líneas celulares con replicón subgenómico estable para la caracterización del compuesto en cultivo celular: una derivada del genotipo 1a-H77 y una derivada del genotipo 1b-Con1 (obtenida de Apat, LLC, St. Louis, MO). Todos los constructos con replicón fueron replicones subgenómicos bicistrónicos similares a los descritos por Bartenschlager y colaboradores (Lohmann et al., Replication of Subgenomic Hepatitis C Virus ARNs in a Hepatoma Cell Line, SCIENCE 285:110-3 (1999)). El constructo con replicón de genotipo 1a contiene la región codificante NS3-NS5B derivada de la cepa H77 de VHC (1a-H77) (Blight et al., Efficient Replication of Hepatitis C Virus Genotype 1a ARNs in Cell Culture, J. VIROL. 77:3181-90 (2003)). El replicón también tiene un informador de luciferasa de luciérnaga y un marcador seleccionable de neomicina fosfotransferasa (Neo). Estas dos regiones codificantes, separadas por la proteasa FMDV 2a, comprenden el primer cistron del constructo con replicón bicistrónico, conteniendo el segundo cistron la región codificante NS3-NS5B con la adición de las mutaciones adaptativas E1202G, K1691R, K2040R y S2204I. El constructo con replicón 1b-Con1 es idéntico al replicón 1a-H77, excepto que la región codificante NS3-NS5B estuvo derivada de la cepa 1b-Con1, y las mutaciones adaptativas son E1202G, T1280I y S2204I. Las líneas celulares con replicón se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía suero bovino fetal (FBS) al 10 % (v/v), penicilina de 100 UI/ml, estreptomina de 100 mg/ml (Invitrogen), y G418 de 200 mg/ml (Invitrogen).
- Los efectos inhibitorios de los compuestos sobre la replicación del VHC se determinaron midiendo la actividad del gen informador de luciferasa. En resumen, las células que contenían el replicón se sembraron en placas de 96 pocillos a una densidad de 5000 células por pocillo en 100 μ l de DMEM que contenía FBS al 5 %. Al cabo de 16 - 24 h, los compuestos se diluyeron en dimetilsulfóxido (DMSO) para generar una provisión 200x en una serie de ocho diluciones semilogarítmicas. La serie de diluciones se diluyó a continuación adicionalmente 100 veces en el medio que contenía FBS al 5 %. El medio con el inhibidor se añadió a las placas de cultivo celular mantenidas durante la noche que ya contenían 100 μ l de DMEM con FBS al 5 %. En los análisis de medición de la actividad inhibitoria en presencia de plasma humano, el medio de las placas de cultivo celular mantenidas durante la noche se reemplazó por DMEM que contenía plasma humano al 40 % y FBS al 5 %. Las células se incubaron durante tres días en las incubadoras de cultivo de tejido y a continuación se lisaron para la extracción del ARN. Para el análisis de luciferasa, se añadieron a cada pocillo 30 μ l de tampón Passive Lysis (Promega), y a continuación las placas se incubaron a lo largo de 15 min con balanceo para lisar las células. Se añadió la disolución de Luciferina (50 a 100 μ l, Promega) a cada pocillo, y la actividad luciferasa se midió con un luminómetro Victor II (Perkin-Elmer). Se calculó el porcentaje de inhibición de la replicación del ARN de VHC para cada concentración de compuesto y el valor de CE_{50} se calculó utilizando una curva de regresión no lineal ajustada a la ecuación logística de 4 parámetros y soporte lógico GraphPad Prism 4.
- Cuando se sometieron a ensayo por medio del método anterior, los compuestos de esta invención inhibieron la polimerasa de VHC 1A y/o 1B. La leyenda de la tabla de más abajo 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 determinada.

Tabla CE₅₀

compuesto	1a	1b	compuesto	1a	1b
			IA-LO-2,1	D	D
IA-LO-2,2	C	B	IA-LO-2,3	C	C
IA-LO-2,4	D	C	IA-LO-2,5	D	D
IA-LO-2,6	D	D	IA-LO-2,7	D	C
IA-LO-2,8	C	B	IA-LO-2,9	A	A
IA-LO-2,10	ND	ND	IB-L0-2.1	D	C
IB-L0-2.2	D	D	IB-L0-2.3	A	A
IB-L0-2.4	ND	A	IB-L0-2.5	B	A
IB-L0-2.6	C	B	IB-L0-2.7	C	B
IB-L0-2.8	ND	B	IB-L0-2.9	A	A
IB-L0-2.10	A	A	IB-L0-2.11	B	A
IB-L0-2.12	B	A	IB-L0-2.13	B	A
IB-L0-2.14	C	B	IB-L0-2.15	C	B
IB-L0-2.16	C	A	IB-L0-2.17	B	A
IB-L0-2.18	C	B	IB-L0-2.19	B	B
IB-L0-2.20	C	B	IB-L0-2.21	C	B
IB-L0-2.22	C	B	IB-L0-2.23	C	B
IB-L0-2.24	B	B	IB-L0-2.25	C	B
IB-L0-2.26	D	C	IB-L0-2.27	C	B
IB-L0-2.28	D	C	IB-L0-2.29	C	B
IB-L0-2.30	C	B	IB-L0-2.31	C	B
IB-L0-2.32	C	B	IB-L0-233	C	C
IB-L0-2.34	D	C	IB-L0-2.35	D	C
IB-L0-2.36	C	B	IB-L0-2.37	D	C
IB-L0-238	D	D	IB-L0-2.39	D	C
IB-L0-2.40	D	C	IB-L0-2.41	C	C
IB-L0-2.42	C	C	IB-L0-2.43	D	C
IB-L0-2.44	D	D	IB-L0-2.45	D	C
IB-L0-2.46	ND	ND	IB-L0-2.47	ND	ND
IB-L0-2.48	ND	ND	IB-L0-2.49	ND	ND
IB-L0-2.50	C	C	IB-L0-2.51	B	A
IB-L0-2.52	B	A	IB-L0-2.53	B	B
IB-L0-2.54	B	B	IB-L0-2.55	B	A
IB-L0-2.56	C	A	IB-L0-2.57	C	B
IB-L0-2.58	B	A	IB-L0-2.59	C	B
IB-L0-2.60	C	B	IB-L0-2.61	C	B
IB-L0-2.62	C	B	IB-L0-2.63	C	B
IB-L0-2.64	C	A	IB-L0-2.65	C	B
IB-L0-2.66	C	B	IB-L0-2.67	C	B
IB-L0-2.68	D	C	IB-L0-2.69	C	B
IB-L0-2.70	D	C	IB-L0-2.71	C	B
IB-L0-2.72	D	C	IB-L0-2.73	C	C
IB-L0-2.74	D	C	IB-L0-2.75	D	D
IB-L0-2.76	ND	ND	IB-L0-2.77	ND	ND
IB-L0-2.78	ND	ND	IB-L0-2.79	C	C

REIVINDICACIONES

1. Una forma cristalina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida o una forma cristalina de una sal de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida.
2. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se selecciona entre el grupo que consiste en un solvato, un hidrato y una forma cristalina sin disolventes.
3. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se selecciona entre el grupo que consiste en:
- solvato de etanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - solvato de metanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - solvato de acetato de etilo de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - solvato de 2-propanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - solvato de metanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - solvato de 1-propanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina sin disolvente;
 - hidrato de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - sal disódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - sal monopotásica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - sal monocolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina;
 - sal dicolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina.
4. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se selecciona entre el grupo que consiste en
- sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A,
 - sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino B, y
 - sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino C.
5. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina es sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B.
6. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se selecciona entre el grupo que consiste en:
- solvato de etanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 13,6±0,2, 17,2±0,2, 19,2±0,2, 22,7±0,2, 26,9±0,2 y 29,4±0,2 grados 2 θ ;
 - solvato de acetonitrilo de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,3±0,2, 8,3±0,2, 9,7±0,2, 10,5±0,2, 13,8±0,2, 17,2±0,2, 19,1

- ±0,2 y 19,5±0,2 grados 2θ;
 solvato de acetato de etilo de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 7,9±0,2, 9,3±0,2, 9,7±0,2, 10,6±0,2, 18,7±0,2, 38,5±0,2 y 44,7±0,2 grados 2θ;
 5 solvato de 2-propanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1 ±0,2, 16,3±0,2, 18,1 ±0,2, 18,6±0,2, 19,4±0,2, 21,6±0,2 y 22,5±0,2 grados 2θ;
 10 solvato de metanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,4±0,2, 9,7±0,2, 10,1 ±0,2, 13,8±0,2, 17,4±0,2, 19,3±0,2 y 19,6±0,2 grados 2θ;
 15 solvato de 1-propanol de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,2±0,2, 9,3±0,2, 10,1 ±0,2, 15,7±0,2, 16,2 ±0,2, 18,4±0,2, 19,3±0,2, 21,6±0,2 y 22,8±0,2 grados 2θ;
 N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina sin disolvente que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,2±0,2, 7,9±0,2, 9,9±0,2, 16,2±0,2 y 18,3±0,2 grados 2θ;
 20 hidrato de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 6,4±0,2, 12,9±0,2, 17,9±0,2 y 18,9±0,2 grados 2θ;
 25 sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2 y 23,9±0,2 grados 2θ;
 sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino B que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende picos a 5,4±0,2, 10,8±0,2, 16,3±0,2 y 22,1 ±0,2 grados 2θ;
 30 sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino C que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 18,8±0,2 y 22,7±0,2 grados 2θ;
 35 sal disódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,8±0,2, 9,6±0,2, 10,5±0,2, 13,0±0,2, 14,6±0,2, 15,4±0,2, 16,8±0,2 y 23,0±0,2 grados 2θ;
 sal monopotásica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,0±0,2, 9,9±0,2, 11,3±0,2, 13,3±0,2, 16,9±0,2, 18,1 ±0,2, 19,1 ±0,2, 20,0±0,2, 21,1 ±0,2, 23,5±0,2, 24,8±0,2 y 25,7±0,2 grados 2θ;
 40 sal monocolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 10,9±0,2, 12,1 ±0,2, 13,4±0,2, 15,5±0,2, 17,0±0,2, 17,8±0,2, 18,3±0,2, 19,5±0,2 y 21,9±0,2 grados 2θ;
 45 sal monocolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino B que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,0±0,2, 9,4±0,2, 11,0±0,2, 13,0±0,2, 13,7±0,2, 15,9±0,2, 17,0±0,2, 18,3±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 y 22,1 ±0,2 grados 2θ; y
 50 sal dicolina de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 8,6±0,2, 11,0±0,2, 12,9±0,2, 17,0±0,2, 17,5±0,2, 18,9±0,2, 19,8±0,2 y 21,9±0,2 grados 2θ.

55 7. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 60 sal monosódica N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 4,6±0,2, 10,4±0,2, 12,0±0,2, 15,6±0,2, 16,0±0,2, 18,6±0,2, 22,8±0,2, 23,3±0,2, 23,9±0,2 y 28,3±0,2 grados 2θ;
 sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1 ±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1 ±0,2 y 31,8±0,2 grados 2θ; y
 65 sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naft-

len-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino C que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,0±0,2, 12,0±0,2, 17,5±0,2, 17,8±0,2, 18,8±0,2 y 22,7±0,2 grados 20.

5 8. La forma cristalina de la reivindicación 1, donde la forma cristalina es:

10 sal monosódica N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B que tiene un patrón de difracción de rayos X de polvo que comprende uno o más picos seleccionados entre el grupo que consiste en 5,4±0,2, 10,8±0,2, 14,4±0,2, 16,3±0,2, 17,0±0,2, 18,8±0,2, 19,2±0,2, 19,6±0,2, 21,6±0,2, 22,1 ±0,2, 23,7±0,2, 28,8±0,2, 29,1±0,2 y 31,8±0,2 grados 20

9. Una composición que comprende (a) una o más formas cristalinas de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8; (b) uno o más excipientes; y, opcionalmente, (c) uno o más agentes terapéuticos adicionales.

15 10. La composición de la reivindicación 9, donde el agente terapéutico adicional se selecciona entre el grupo que consiste en inhibidores del VHC y agentes anti-VIH.

20 11. La composición de la reivindicación 9, donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales se seleccionan entre el grupo que consiste en inhibidores de proteasa del VHC y agentes anti-VIH.

12. La composición de la reivindicación 9, donde el uno o más agentes terapéuticos adicionales son inhibidores del VHC.

25 13. La composición de la reivindicación 9, que comprende sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B, y uno o más agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre el grupo que consiste en inhibidores del VHC y agentes anti-VIH.

30 14. La composición de la reivindicación 9, que comprende sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B y uno o más inhibidores del VHC.

35 15. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 para su uso en la inhibición de la replicación de un virus con ácido ribonucleico (ARN).

16. La forma cristalina o la composición de la reivindicación 15, donde el virus con ARN es el virus de la hepatitis C (VHC).

40 17. La forma cristalina de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o la composición de una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14 para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

45 18. Sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales, para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

19. Sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B, ribavirina y un inhibidor del VHC, para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

50 20. Sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B y un inhibidor del VHC, para su uso en el tratamiento de la hepatitis C en un mamífero que necesita dicho tratamiento.

55 21. Un procedimiento para preparar sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A que comprende:

añadir NaOH acuoso 1 M a
N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida;
60 sembrar la suspensión resultante con N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina, sal disódica; y
equilibrar la suspensión resultante en condiciones ambientales.

22. El procedimiento de la reivindicación 21, donde la sal disódica cristalina se prepara por un procedimiento que comprende:

65 suspender el compuesto

N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida en NaOH acuoso 1 M a una proporción molar de compuesto:NaOH de 1:10; calentar la suspensión a 36 °C para producir una solución; y enfriar la solución a temperatura ambiente para formar N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)-naftalen-2-il)metanosulfonamida cristalina, sal disódica.

23. El procedimiento de la reivindicación **21**, donde la sal disódica cristalina se prepara por un procedimiento que comprende:

suspender el compuesto N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida en etanol; añadir NaOH 2,1 equivalente molar en 5:1 v/v de etanol/H₂O a la suspensión; concentrar la mezcla de reacción; y añadir acetonitrilo para inducir la cristalización de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida, sal disódica.

24. Un procedimiento para preparar sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida patrón cristalino B que comprende:

suspender sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino A en un disolvente orgánico seleccionado entre el grupo que consiste en acetonitrilo, etanol, 1-propanol y 2-propanol a temperatura ambiente para formar sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B.

25. El procedimiento de la reivindicación **24**, donde la sal monosódica de patrón cristalino A se prepara por un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones **21** a **23**.

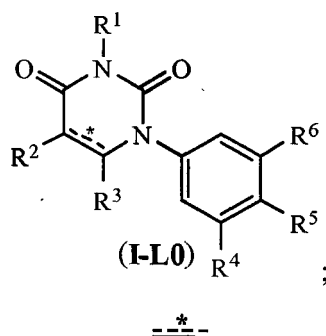
26. Un procedimiento para preparar la sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B que comprende; sembrar una solución de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida con sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B.

27. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación **26** que comprende:

disolver N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida en DMSO a aproximadamente 68 °C; añadir aproximadamente 0,08 equivalentes en peso de NaOH disuelto de 1:1 v/v de 2-propanol/agua y aproximadamente un volumen igual de 35,2:1 v/v de 2-propanol/agua; sembrar la solución con 0,01 equivalentes de sal monosódica de N-(6-(3-*terc*-butil-5-(2,4-dioxo-3,4-dihidropirimidin-1(2H)-il)-2-metoxifenil)naftalen-2-il)metanosulfonamida de patrón cristalino B suspendida en 35,2:1 v/v de 2-propanol/agua; incubar la suspensión de cristalización a aproximadamente 68 °C durante aproximadamente 1,5 horas; añadir 35,2:1 v/v de 2-propanol/agua a aproximadamente 68 °C durante aproximadamente 7 horas; enfriar la suspensión de cristalización a aproximadamente 0 °C durante no menos de 7 horas; y aislar los cristales por filtración.

28. El procedimiento de la reivindicación **27** que comprende además secar los cristales a aproximadamente 50 °C a un vacío de aproximadamente 76,2 mmHg (3 pulgadas de mercurio).

29. Un procedimiento para preparar a compuesto que se corresponde en estructura a la fórmula **I-LO**:



se selecciona entre el grupo que consiste en un enlace simple carbono-carbono y doble enlace carbono-carbono;

R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, metilo y un grupo protector de nitrógeno;

R² se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, hidroxilo, metilo, ciclopropilo y ciclobutilo;

R³ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, halo, oxo y metilo;

- 5 **R⁴** 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, donde:

(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, alquenilo, alquinilo y alquilsulfonilo, o
(2) dos sustituyentes que, junto con el nitrógeno de amino, forman un heterociclilo de anillo simple y

- 15 (b) el alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi 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, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está opcionalmente sustituido con:

- 20 (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, y

- 25 (c) el carbociclilo y heterociclilo están opcionalmente sustituidos con hasta tres sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo, alquinilo, halo, oxo, nitro, ciano, azido, hidroxilo, amino, alquiloxi, trimetilsililo, carbociclilo y heterociclilo, donde:

el amino está opcionalmente sustituido con:

- 30 (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;

- 35 **R⁵** se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, hidroxilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, alquiloxi, alqueniloxi, alquiniloxi, alquilsulfonilo, carbocicilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y halo;

- 40 **R⁶** se selecciona entre el grupo que consiste en carbociclilo de anillo 2 condensado y heterociclilo de anillo 2 condensado, donde cada uno de dichos sustituyentes está 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, donde:

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

cada **R^F** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo, alquenilo y alquinilo, donde:

- 50 cada uno de dichos sustituyentes está 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, donde:

- 55 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, alquiniilsulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilo y alquiloxi, donde:

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

- 60 cada **R^G** se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en carbociclilo y heterociclilo, donde:

- 65 cada uno de dichos sustituyentes está 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, donde:

Figura 1

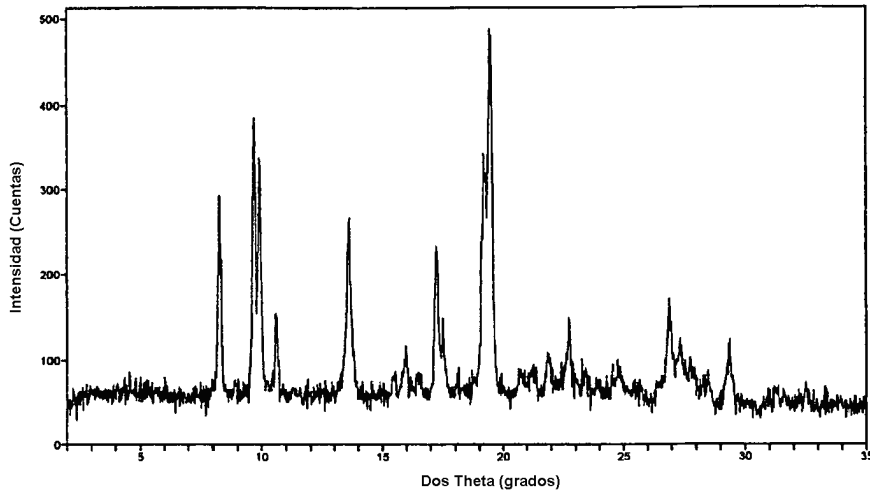


Figura 2

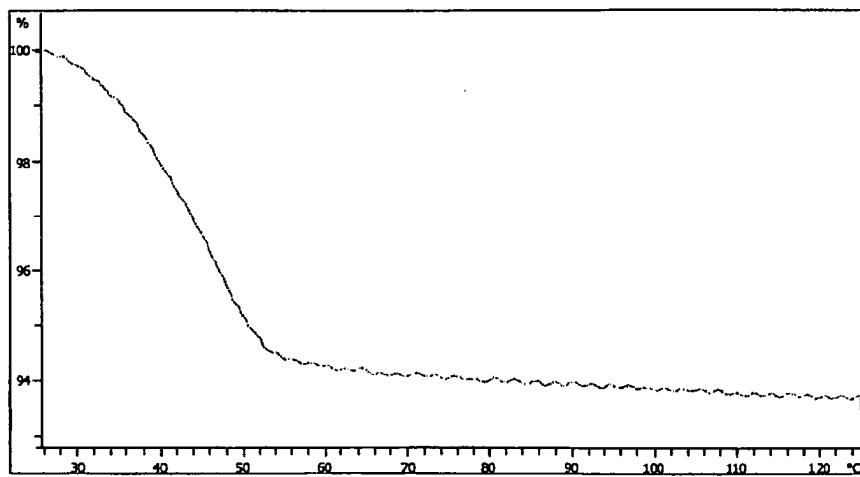


Figura 3

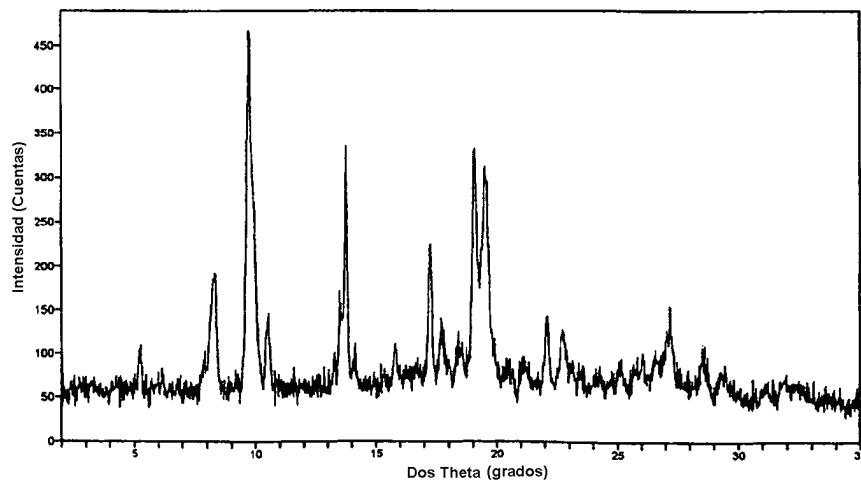


Figura 4

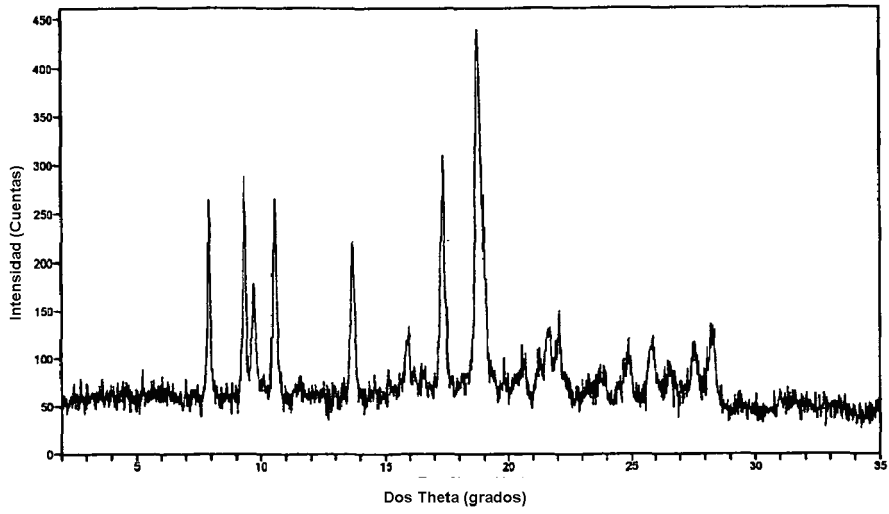


Figura 5

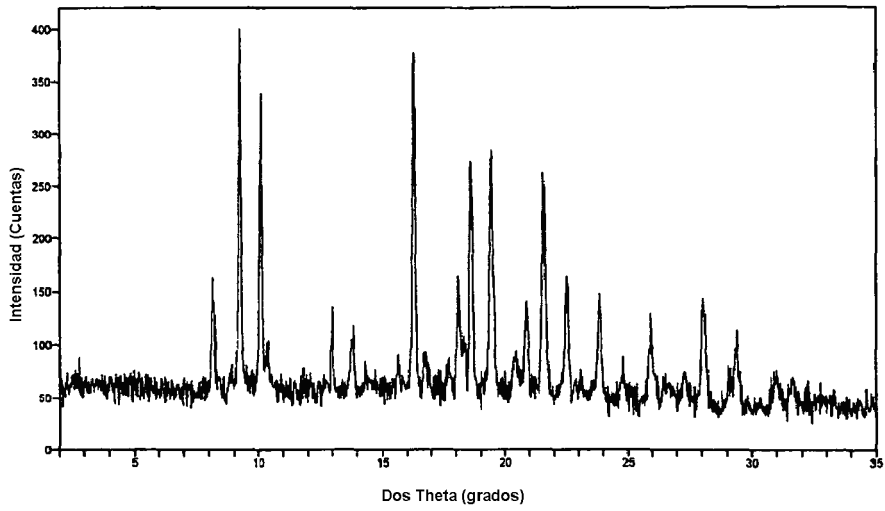


Figura 6

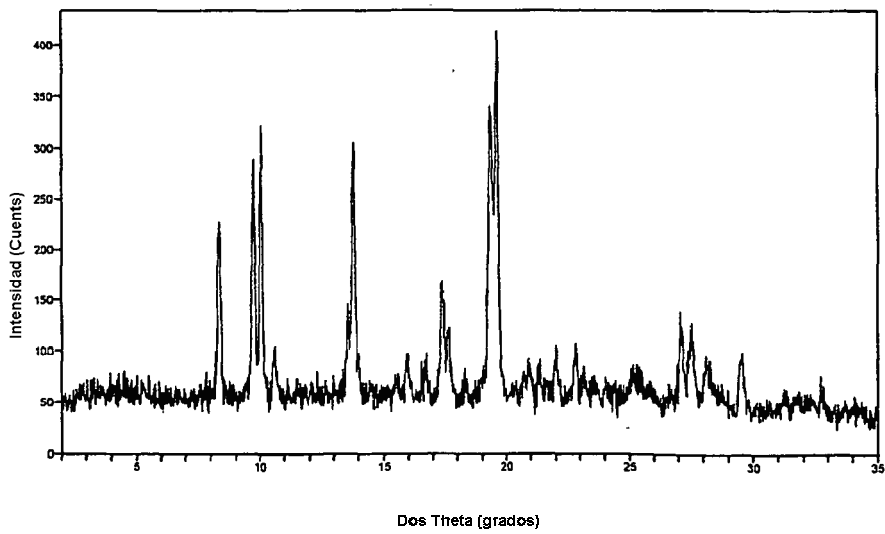


Figura 7

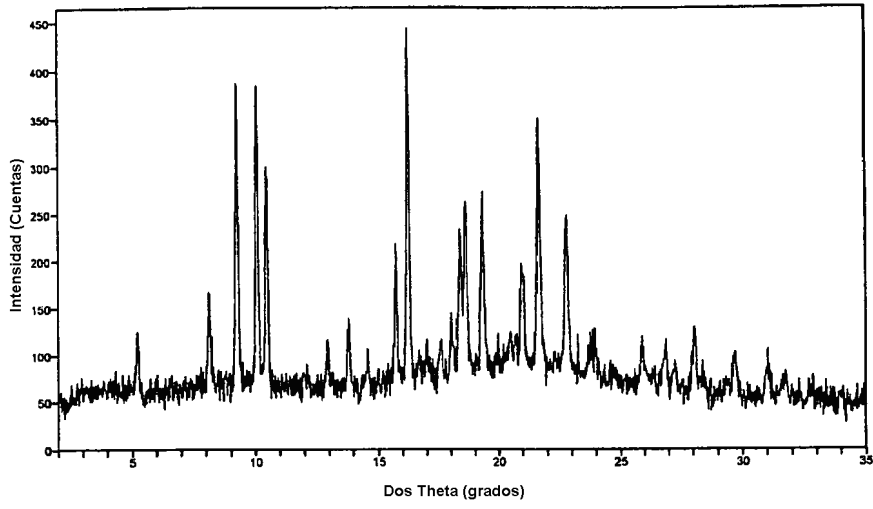


Figura 8

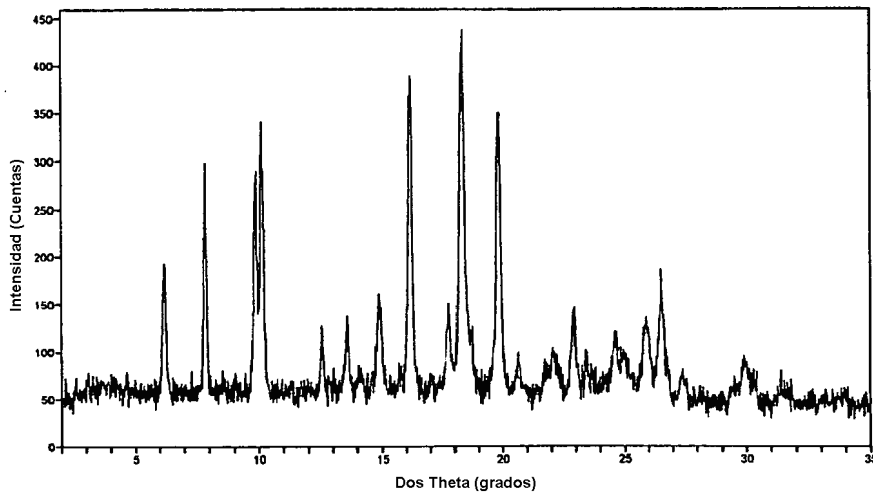


Figura 9

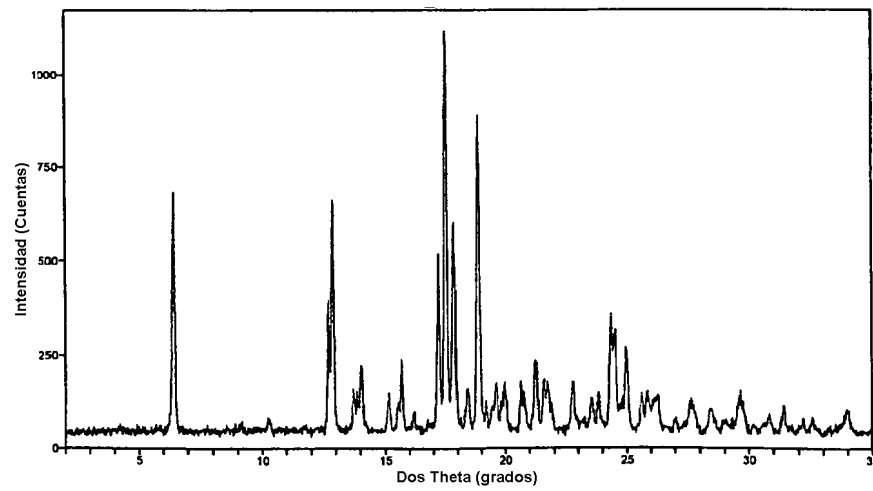


Figura 10

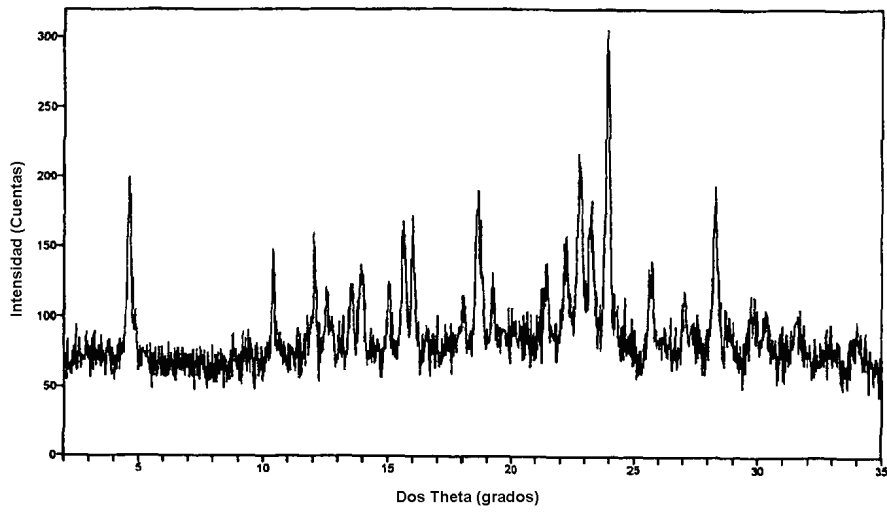


Figura 11

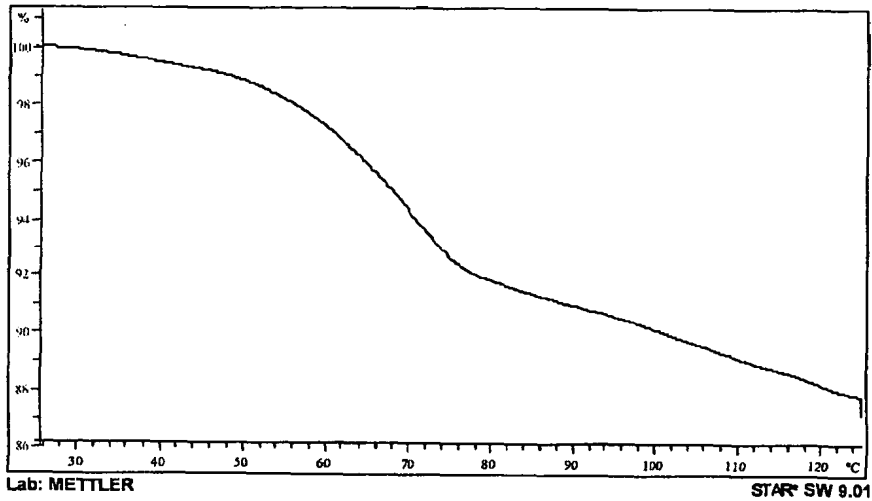


Figura 12

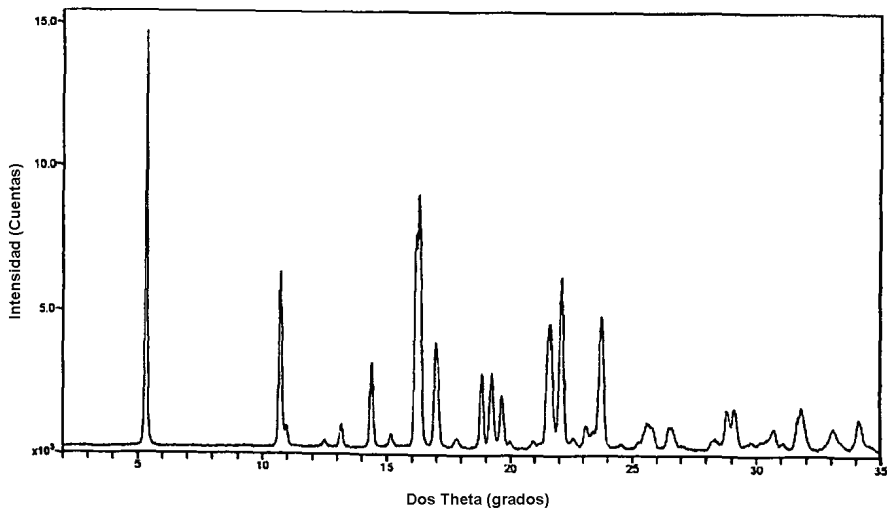


Figura 13

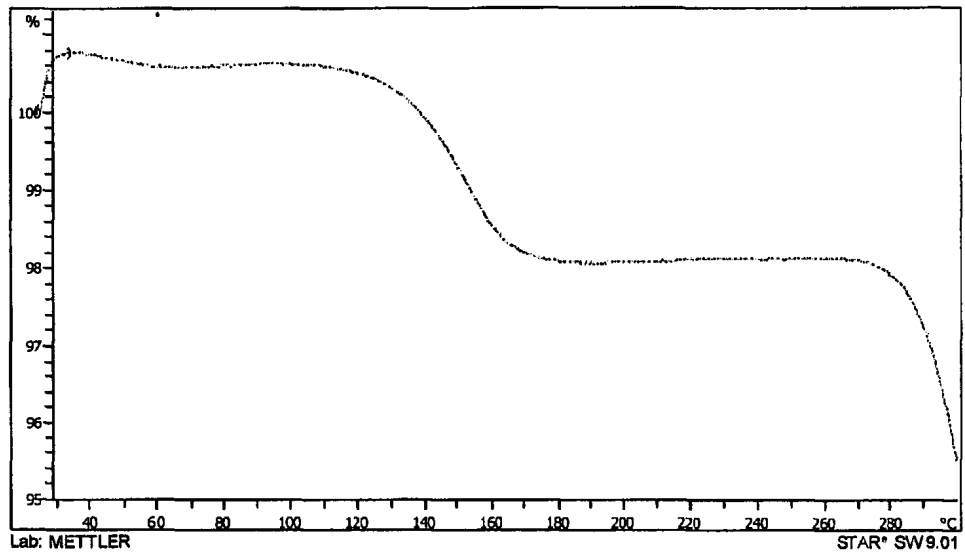


Figura 14

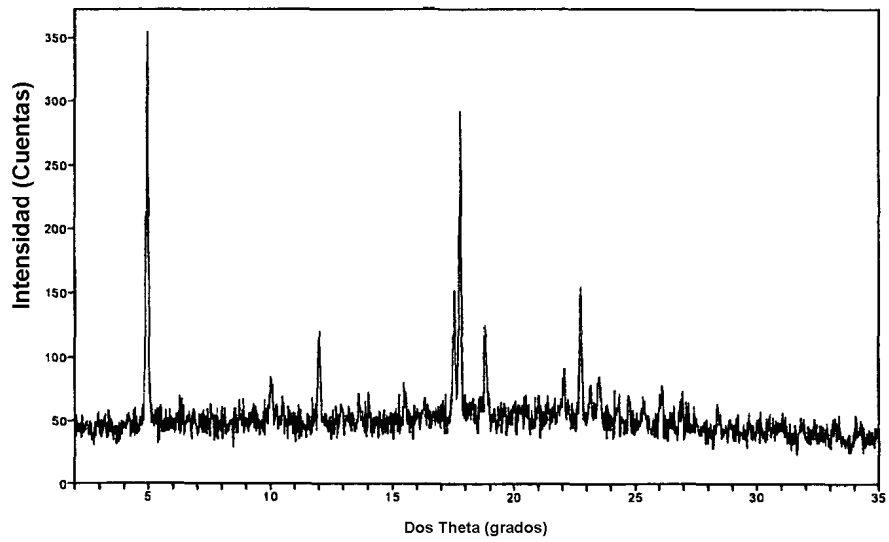


Figura 15

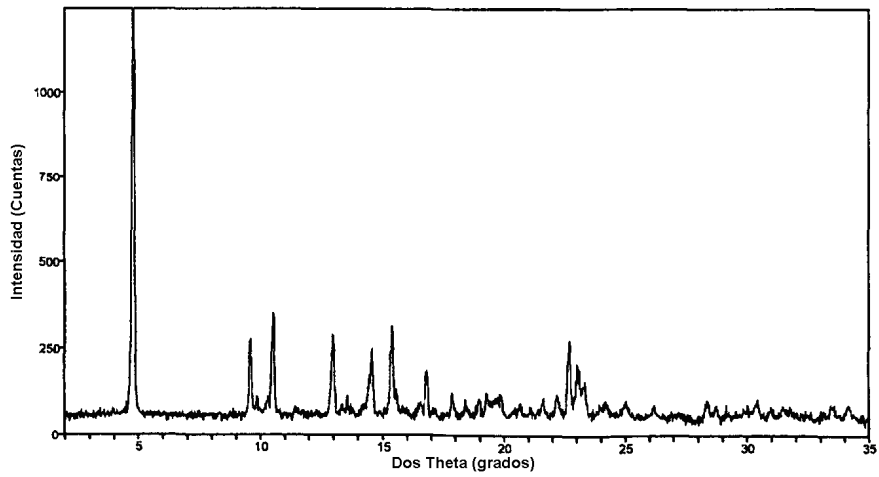


Figura 16

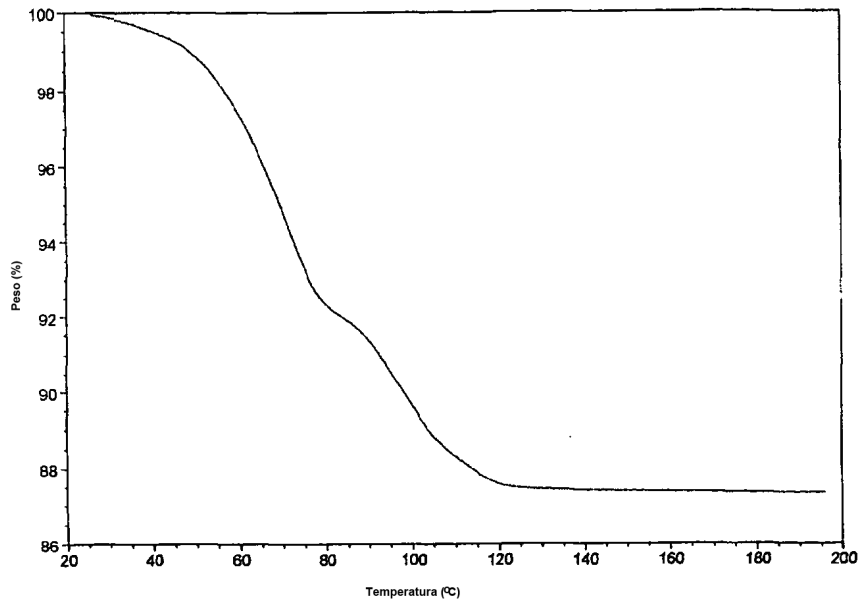


Figura 17

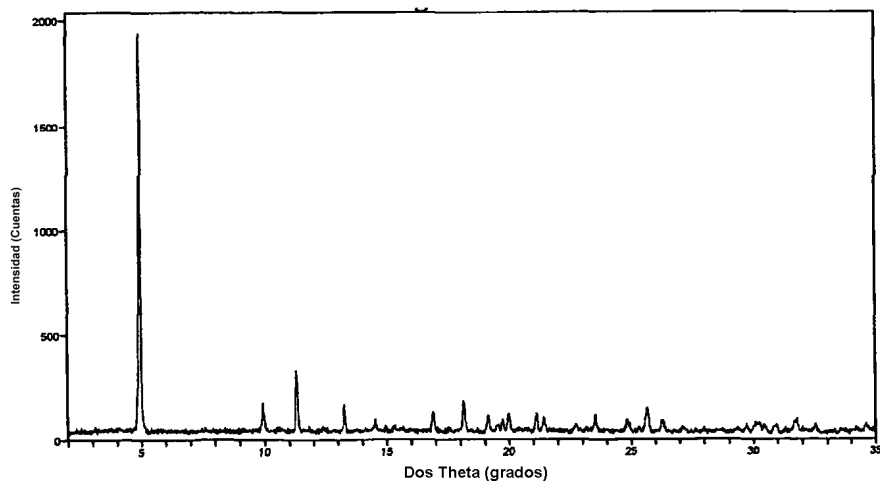


Figura 18

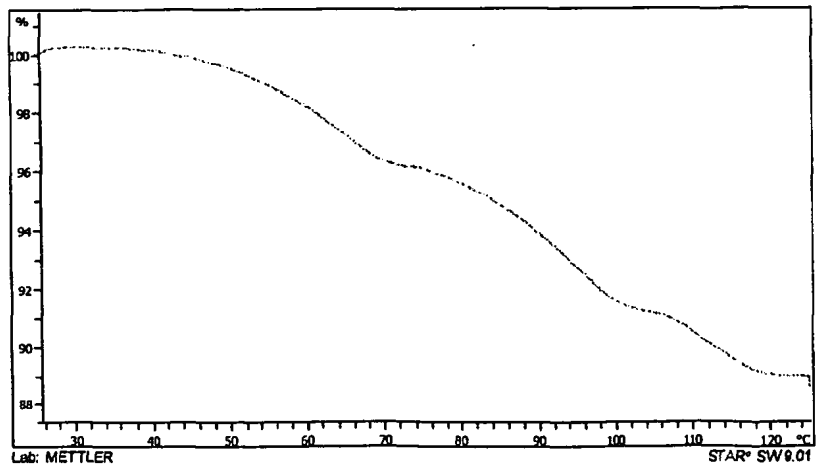


Figura 19

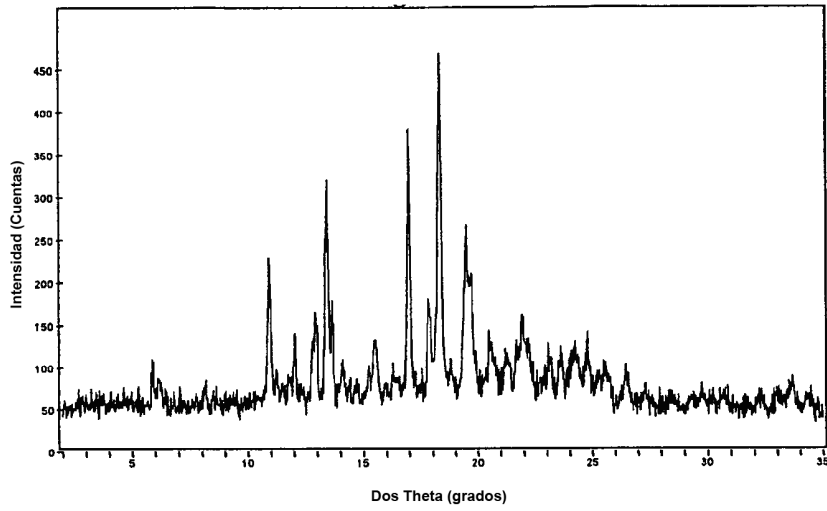


Figura 20

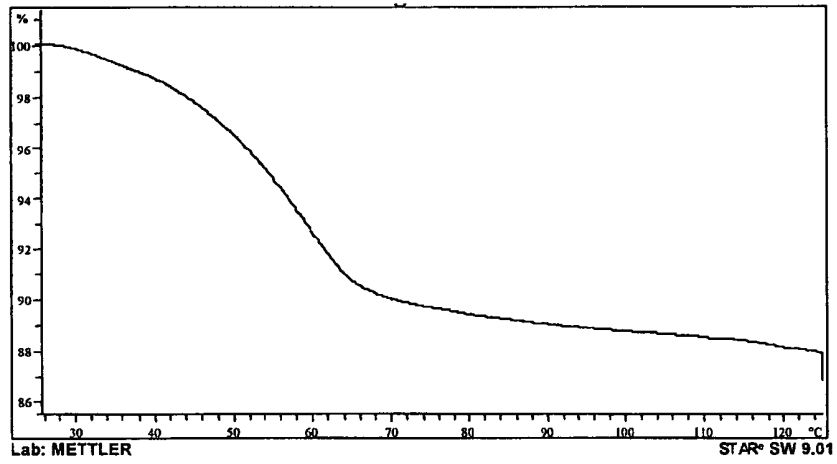


Figura 21

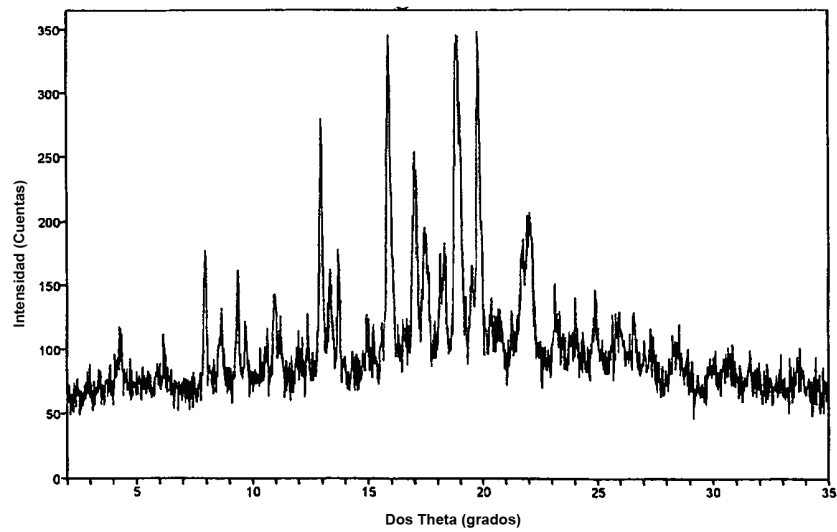


Figura 22

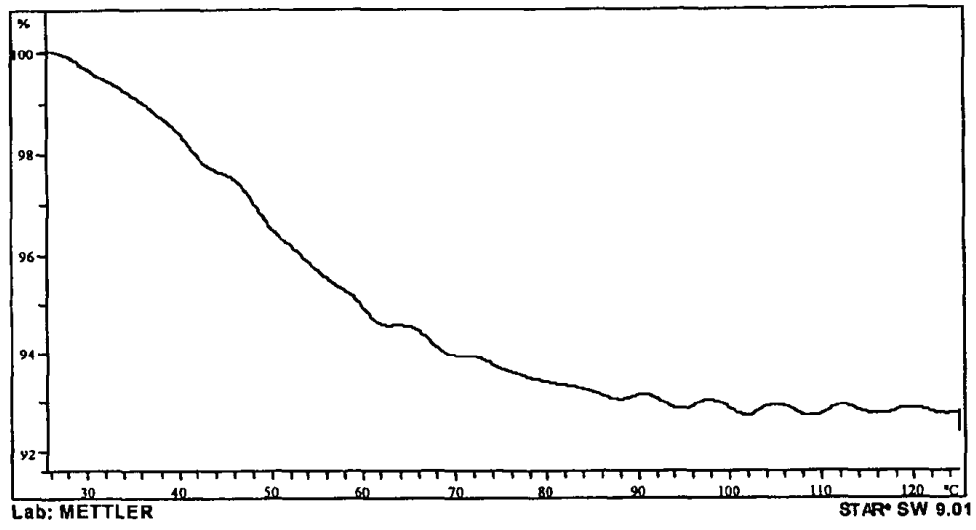


Figura 23

